

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1906

THÈSE

N°

243

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 3 mai 1906, à 1 heure

PAR

A. LE PLAY

Interne en médecine des hôpitaux de Paris
Préparateur adjoint au Collège de France
Lauréat de l'Institut (Académie des Sciences)

DU ROLE

DES

SUBSTANCES MINÉRALES
EN BIOLOGIE

PRÉSIDENT : M. DIEULAFOY, professeur.

JUGES. { MM. JOFFROY, } professeurs.
 { RAYMOND, }
 { RENON, agrégé. }

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1906

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen. M. DEBOVE.
Professeurs. MM.

Anatomie.	POIRIER.
Physiologie.. . . .	CH. RICHET.
Physique médicale.	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.	R. BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale.	{ HUTINEL.
	{ BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale.	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique.	CORNIL.
Histologie.	MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils.	SEGOND.
Pharmacologie et matière médicale.	POUCHET.
Thérapeutique.	GILBERT.
Hygiène.	CHANTEMESSE.
Médecine légale.	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	DEJERINE.
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER.
	{ LANDOUZY.
Clinique médicale.	{ HAYEM.
	{ DIEULAFOY.
	{ DEBOVE.
	{ GRANCHER.
Clinique des maladies des enfants.	JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'en- céphale.	GAUCHER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux.	{ LE DENTU.
	{ TERRIER.
Clinique chirurgicale.	{ BERGER.
	{ RECLUS.
Clinique ophtalmologique.	DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires.	GUYON.
Clinique d'accouchement.	{ PINARD.
	{ BUDIN.
Clinique gynécologique.	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile.	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique.	ROBIN.

Agrévés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
AUVRAY.	DESGREZ.	LAUNOIS.	POTOCKI.
BALTHAZARD.	DUPRE.	LEGRY.	PROUST.
BEZANCON.	DUVAL.	LEGUEU.	RÉNON.
BRANCA.	FAURE.	LEPAGE.	RICHAUD.
BRINDEAU.	GOSSET.	MACAIGNE.	RIEFFEL.
BROCA (ANDRÉ).	GOUGET.	MAILLARD.	TEISSIER.
CARNOT.	GUIART.	MARION.	THIROLOIX.
CLAUDE.	JEANSELME.	MAUCLAIRE.	VAQUEZ.
CUNEO.	LABBE.	MÉRY.	WALLICH.
DEMEIN.	LANGLOIS.	MORESTIN.	

Chef des Travaux anatomiques : M. RIEFFEL.

Secrétaire de la Faculté : M. DESTOUCHES.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

JE DÉDIE CETTE THÈSE A LA MÉMOIRE DE MON AMI

JULIEN BOUGLÉ

CHIRURGIEN DES HÔPITAUX DE PARIS
(1868-1902)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153315_0006

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR DIEULAFOY

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MÉDECIN DE L'HÔTEL-DIEU
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MON MAÎTRE

M. LE PROFESSEUR CHARRIN

PROFESSEUR AU COLLÈGE DE FRANCE
PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DIRECTEUR AUX HAUTES ÉTUDES BIOLOGIQUES
MÉDECIN DES HÔPITAUX DE PARIS
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX

INTRODUCTION

Ce travail est consacré à l'étude du rôle des substances minérales en biologie.

La part si considérable prise par ces éléments, regardés pendant longtemps comme inertes, dans les phénomènes physico-chimiques si complexes qui sont à la base de la biologie cellulaire, révèle les liens intimes qui unissent le monde inorganique et le monde organique. Les données nouvelles, fournies par la chimie physique, ont élevé le rôle des substances minérales, en montrant que ces éléments, par l'ensemble des phénomènes que provoque leur présence, sont la source de la plupart des réactions vitales de la cellule.

En raison des difficultés d'une pareille étude, difficultés relevant d'acquisitions récentes encore peu répandues en médecine et relatives aux actions catalytiques, aux propriétés des électrolytes si variables et si complexes, à l'ionisation, etc., nous avons cru utile de rappeler les plus importantes notions physico-chimiques. D'autre part, afin de faciliter cette étude au lecteur, peu familiarisé avec ces faits un peu nouveaux, et de rendre plus claires nos propres expériences, il nous a paru bon de diviser ce travail en deux parties.

Dans la première, après quelques considérations générales sur le rôle des matières minérales en biologie, nous insistons sur les caractères particuliers de ces éléments et leur mode d'action; nous mettons en évidence leurs propriétés catalysatrices, électrolytiques, leur solubilité, les phénomènes de dédoublement, de neutralisation auxquels elles sont liées, l'action excitante qu'elles ont sur la cellule, et partant sur l'absorption, l'élimination, l'assimilation, la désassimilation, les phénomènes d'osmose.

Tous ces faits sont basés sur des travaux poursuivis tant en France qu'à l'étranger, particulièrement en Allemagne, par de nombreux auteurs, dont nous rapportons les résultats.

La deuxième partie a trait aux recherches que nous avons faites personnellement au Collège de France, dans le laboratoire et sous la direction de M. le P^r Charrin. Ces recherches concernent l'étude des modifications que les variations de la minéralisation entraînent au sein de l'organisme, dans divers états morbides, spécialement dans les états infectieux et toxiques.

Le mécanisme si complexe des faits observés nous a paru justifier le développement que nous avons donné à la première partie de ce travail.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LE RÔLE DES ÉLÉMENTS MINÉRAUX EN BIOLOGIE

A côté des matières organiques complexes, à édifice moléculaire élevé (albuminoïdes, graisses, hydrates de carbone), les organismes, tout au moins les organismes supérieurs, ont besoin pour vivre, c'est-à-dire pour assimiler et maintenir leurs éléments cellulaires en état d'équilibre physico-chimique, de principes dont le rôle souvent ignoré, ou en tout cas considéré dans nombre de conditions comme relativement secondaire, n'en est pas moins capital : à ces principes appartiennent les matières minérales.

Qu'il s'agisse des substances organiques ou des produits minéraux, ces matériaux sont empruntés au milieu extérieur et retournent à ce milieu après avoir parcouru un cycle déterminé de transformations chimiques. Ces métamorphoses atteignent particulièrement les éléments organiques, sans toutefois toucher au principe de la conservation de la matière ; il semble, au contraire, que les corps appartenant au domaine minéral, plus immuables

ou moins labiles, agissent plutôt par une sorte d'action de présence; ils paraissent veiller à l'équilibre physico-chimique de la cellule; régler les combustions et les échanges et contribuer ainsi à assurer la fixité de la composition chimique des milieux.

La présence des substances minérales dans les tissus et les liquides de l'organisme, de même que dans les divers aliments animaux et végétaux, a été constatée depuis longtemps; mais leur importance en physiologie, le rôle qui leur est dévolu, les troubles qu'ils peuvent parfois entraîner ont été l'objet d'études plus récentes.

Chossat, un des premiers, étudia l'absorption de la chaux. Boussingault reprit la question dans ses recherches classiques sur l'ossification. C'est vers cette époque que remontent également les travaux de Becquerel et Rodier, sur le fer contenu dans le sang et les différents aliments. Liebig, dès 1851, insista sur l'importance biologique de la minéralisation. Cet auteur montra l'influence considérable des principes minéraux, sans lesquels la digestion des aliments organiques serait impossible, mais ce sont surtout les expériences classiques de Forster, rapportées plus loin, sur l'inanition minérale, faites en 1869, à Munich, sous la direction de Voit, qui ont mis en évidence le rôle des sels minéraux chez l'animal adulte. Depuis cette époque, la question a été reprise par de nombreux auteurs, parmi lesquels il faut citer Bunge, à qui l'on doit à ce sujet une série de remarquables recherches.

Enfin, grâce aux découvertes de Pasteur, l'importance des matières minérales dans le phénomène général de la

nutrition ressortit nettement des méthodes de culture des micro-organismes dans des liquides préparés de toutes pièces. Le travail classique de Raulin (1), qui date de 1870, et n'a pas été dépassé, met bien en valeur le rôle physiologique considérable joué par les éléments minéraux ; on sait que, dans un milieu acidulé ne renfermant que du sucre et des sels minéraux parfaitement purs, ce savant a obtenu des récoltes d'une mucédinée spéciale, l'*aspergillus niger*, sans mélange d'espèces étrangères et plus abondantes que celles que fournirait, dans les mêmes conditions, le milieu organique le mieux approprié. D'ailleurs, si le problème de l'alimentation minérale a été résolu pour l'*aspergillus*, cette mucédinée seule présente cet avantage ; d'autre part, la moindre modification apportée dans la formule de Raulin altère sa vitalité, et nous verrons quelles anomalies les variations de la minéralisation entraînent dans ces différents milieux. On conçoit, sans qu'il soit utile d'insister, que des phénomènes analogues se passent dans la vie des végétaux supérieurs et des animaux.

Ainsi, tantôt les matières minérales apparaissent comme un élément indispensable à l'édification de l'être vivant ; tantôt étroitement unies aux éléments organiques de nos tissus, par une série de phénomènes physico-chimiques, elles assurent le jeu de leurs propriétés vitales.

Comme l'eau, ces matières sont en rapport intime avec la vitalité des tissus ; elles peuvent, à la rigueur, dans

(1) RAULIN. Études chimiques sur la végétation. *Annales des sc. naturelles*, 1870.

certaines conditions, surtout en raison de la constance de leurs proportions, suffire à cette tâche : des expériences classiques le prouvent. Si, en effet, on place une plante dans de l'eau distillée, cette plante, quoique affamée d'azote ou d'aliments minéraux, continue à végéter très longtemps ; quand de nouvelles feuilles se forment, les anciennes meurent et se vident en grande partie de leurs éléments au profit des plus jeunes ; la tige s'allonge avec grande lenteur ; les entre-nœuds existent, mais très rapprochés. En somme, la plante, indifférente, ne se développe pas. Peut-être est-ce là un des mécanismes de formation de ces monstres végétaux que sont les arbres nains du Japon ?

Par suite de la désagrégation des substances organiques de nos tissus, les matières minérales sont mises en liberté sans avoir nécessairement subi des transformations chimiques ; aussi, semble-t-il qu'elles pourraient servir sans perte à l'édification des nouveaux éléments de réparation. Toutefois une grande partie des sels, reprise par la circulation, s'échappe par les émonctoires ; en conséquence, la nécessité d'un apport constant de matériaux inorganiques s'impose ; encore cet apport doit-il être établi, d'une part, d'après les besoins du sujet, et, d'autre part, en tenant compte de l'état physiologique des organes qui sont destinés à régler la minéralisation de l'économie. Il est intéressant, à cet égard, de remarquer la constance de la teneur saline relativement élevée des humeurs animales, malgré les causes si nombreuses de pertes auxquelles elles sont soumises par les excréments et l'action du milieu extérieur. Bunge, et

après lui Quinton (1), se sont appuyés sur ces faits pour démontrer l'origine marine ancestrale de la vie animale; ces auteurs, se basant sur l'ensemble des caractères physico-chimiques, ont fait un rapprochement, d'une part, entre le milieu extérieur dans lequel se seraient développées les premières cellules animales, et, d'autre part, le milieu vital au sein duquel baignent les tissus des êtres relativement élevés dans la série zoologique.

Un apport constant d'éléments minéraux est nécessaire : cette loi a été démontrée directement, et pour l'ensemble des matières minérales, par l'expérience classique de Forster. Cet auteur a nourri des chiens adultes avec des résidus de viande ne contenant que 0^{gr},80 de cendre pour 100 grammes de substance sèche, et additionnées de graisse, de sucre et d'amidon. Après un mois environ de ce régime, les animaux meurent avec des phénomènes nerveux graves, alors que l'inanition complète ne tue qu'au bout de six semaines à deux mois.

L'importance des matières minérales est encore bien mise en évidence par une série d'expériences qui montrent la plus grande résistance des organismes soumis à un régime minéralisé rationnel et ménagé. Les travaux de Hirschler et P.-V. Terray (2) sur l'influence des sels inorganiques dans les échanges biologiques, les recherches de Charrin et Levaditi (3) relatives à l'action des

(1) QUINTON. *L'eau de mer milieu organique*. Paris, Masson, 1904.

(2) HIRSCHLER et P. V. TERRAY. *Zeitschrift für klinische Medizin*, LVII, 137-185, 1905.

(3) CHARRIN et LEVADITI. *C. R. Acad. sciences*, 1899.

matières minérales sur la résistance de l'organisme, de Charrin et Desgrez (1) concernant les éléments minéraux du sérum sanguin, viennent à l'appui de ces données nouvelles. Ces faits ont permis d'établir qu'introduites en petite quantité, durant plusieurs semaines, les matières minérales provoquent dans l'économie des modifications en grande partie favorables. Charrin et Levaditi (2) constatent une augmentation de résistance chez les animaux soumis régulièrement, depuis des mois, à des injections sous-cutanées très minimes de solutions minéralisées contenant surtout des sels de soude (sulfate et phosphate de sodium, chlorure de sodium), et en moindre quantité des sels de potasse (phosphate). Inoculés au bout de 8 à 10 semaines avec du bacille pyocyanique, ces animaux résistent plus longtemps que des témoins ou des sujets ayant reçu sous la peau, tous les trois à cinq jours, d'infimes proportions d'acides organiques dilués (1/4 à 1 centimètre cube d'une solution contenant pour 200 d'eau 1 gramme d'acide lactique, oxalique, acétique).

Ces expériences confirment l'importance de plus en plus grande que prend en pathologie la notion de terrain, et montrent comment la résistance de l'organisme peut être favorablement influencée par les modifications apportées à l'économie par les matières minérales. En effet, chez les sujets normaux ou soumis à des injections d'acides, l'infection semble trouver un milieu plus favo-

(1) CHARRIN et DESGREZ. *Arch. de Physiol.*, n° 4, 1896.

(2) CHARRIN et LEVADITI. *C. R. Soc. de biol.*, 19 juillet 1899.

nable à son développement; après inoculation, les animaux traités par les acides meurent rapidement en 24 ou 48 heures, les normaux, en 2 ou 3 jours; les minéralisés, dans la majorité des cas, résistent plus longtemps, durant 6 à 15 jours; chez eux la leucocytose est plus intense; les cultures du foie et du rein sont moins abondantes, et l'inoculation de ces cultures montre que les germes en pullulation dans ces organismes ainsi faiblement minéralisés semblent moins virulents. Quand on compare des lapins soumis à l'influence de ces matières minérales à de simples témoins, c'est-à-dire à des sujets analogues vivant sans rien recevoir de spécial, et dans des conditions identiques, ces changements sont manifestes. Les animaux minéralisés ont les poils plus lisses; ils sont plus vigoureux; leur poids croît davantage; leurs urines sont plus abondantes; le taux de l'urée par litre est plus élevé; le rapport azoturique $\left(\frac{AzU}{AzT}\right)$ est plus proche de l'unité (0,89 à 0,92).

Ainsi, l'introduction des sels minéraux rend les mutations nutritives plus parfaites, les humeurs plus alcalines, l'énergie tissulaire plus intense surtout du côté des leucocytes, l'état bactéricide, plus évident: en somme, ces composés sont des agents susceptibles d'exciter la réaction de l'organisme. De telles considérations, d'ordre général, résultent de l'ensemble des observations faites aussi bien dans le règne végétal que dans le règne animal. Il importe d'ajouter que, si la nécessité de la présence des éléments minéraux s'impose à tout être vivant pour assurer l'intégrité de ses propriétés vitales, non seulement

la quantité mais encore la qualité de ces éléments tient, de son côté, une place prépondérante. La minéralisation variera essentiellement suivant les types, et présentera même à cet égard une certaine spécificité. Nous savons en effet que les sels de potasse et de chaux sont plus favorables aux végétaux que les sels de soude qui conviennent mieux aux animaux. D'ailleurs, l'activité de certains organes est en partie liée à la présence de telle ou telle matière minérale, comme le fer pour la rate, l'iode pour le corps thyroïde, le calcium pour le muscle cardiaque, les sels de chaux pour le tissu osseux, etc. — L'absence de ces principes minéraux au niveau des différents tissus pourra entraîner des désordres fonctionnels plus ou moins graves.

Tartakowsky (1) a montré que si on supprime le fer de l'alimentation, on a des arrêts de croissance. D'autre part, si, comme l'a fait Zanda, on déminéralise la moelle épinière, elle devient anormalement irritable : au moment où la croissance tend à priver l'axe médullaire de ses sels de chaux, au profit du tissu osseux, on voit apparaître certains troubles pathologiques de la période de développement : tels la chorée, la neurasthénie, etc. De même, au moment de la grossesse, la mère se déminéralise au profit du fœtus ; on observe dans certains cas une véritable décalcification du squelette, pouvant aller jusqu'à l'ostéomalacie. Une lésion plus banale est la carie dentaire que Rodella a obtenue expérimentalement par la seule déminéralisation.

(1) TARTAKOWSKY. *Archiv für die gesamte Physiol.*, CI, 423-553, 1904.

Enfin, nous savons, d'autre part, qu'on pourra amender dans une certaine mesure les désordres entraînés au sein des différents tissus par l'absence plus ou moins complète des substances minérales qui leur sont nécessaires, en leur restituant les éléments qui leur manquent, comme l'iode pour le corps thyroïde, le fer pour la rate, etc., etc.

Cette notion de qualité de la substance minérale, nécessaire à tel ou tel tissu est, comme la notion de quantité, encore bien imparfaite ; ce qui a été réalisé pour l'*aspergillus niger* demeure un fait isolé. Cet indéterminisme dans ces questions qualitatives et quantitatives entre assurément pour une large part dans la genèse des troubles fonctionnels et des lésions dont notre organisme est le siège, grâce à l'insuffisance des actes physico-chimiques de la cellule, insuffisance consécutive à une nutrition et par conséquent à une assimilation imparfaite. — A l'appui de ces faits, considérons ce qui se passe chez certains végétaux. Wehmer⁽¹⁾ a découvert un champignon, classé au point de vue morphologique parmi les *penicilliums*, et, à cause de sa propriété de produire de l'acide citrique, dénommé *citromyces*. Cultivant ce champignon sur du liquide de Raulin, dont il faisait varier la teneur en Az, Mazet⁽²⁾ a étudié la formation de l'acide citrique par ce *penicillium* ; d'après les expériences poursuivies, il s'agit d'un phénomène de désassimilation ; ce phénomène semble être influencé par des facteurs pro-

(1) WEHMER. *Bulletin de la Société chimique de Paris*, 1893.

(2) MAZET. *Annales de l'Inst. Pasteur*, t. XVIII, septembre 1904

pres à s'opposer à la fixité de composition du milieu, facteurs qui, si on laisse de côté l'activité si variable de la transpiration, dépendent surtout de l'alimentation minérale et azotée en rapport avec les éléments du sol.

CHAPITRE II

ÉTUDES SUR LES DIVERS MODES D'ACTION DES ÉLÉMENTS MINÉRAUX A L'ÉTAT NORMAL

Des considérations précédentes on peut tirer cette conclusion, à savoir qu'un apport constant d'éléments minéraux est nécessaire ; mais la détermination si nette, réalisée par Raubin en ce qui concerne l'*aspergillus niger*, est loin d'avoir été faite pour les autres végétaux et pour les animaux. En somme, nous ne savons rien de précis ni sur la quantité, ni sur la nature des sels qu'exige le maintien de la vie ; l'observation directe de l'homme elle-même ne nous renseigne pas davantage : une quantité excessive de sels minéraux, apportée par la ration d'entretien, traverse l'organisme et s'élimine constamment par le rein, l'intestin et la peau. Les nombreuses variétés de sels, décelées dans l'organisme, ont été déduites de la présence constante des matières minérales trouvées dans nos tissus et nos humeurs ; d'ailleurs, leur composition, à cet égard, présente une fixité remarquable.

§ 1. — Propriétés physico-chimiques. — Action catalytique.

Cette fixité est sans doute en rapport avec le rôle phy-

sico-chimique complexe joué par les matières minérales. Nous allons dans ce chapitre étudier les différents processus, suivant lesquels ces corps peuvent agir à l'état normal.

Nous avons vu l'influence favorable exercée sur l'économie par une minéralisation discrète et systématique ; la résistance à l'infection est accrue, et de plus on observe des modifications tant dans le pouvoir bactéricide que dans le pouvoir agglutinant du sérum. Ce rôle biologique, de notion récente, attribué aux matières minérales considérées pendant longtemps comme des éléments de soutien, inertes, dépourvus d'énergie, présente une importance capitale. Il permet de rapprocher l'action des substances minérales des phénomènes diastatiques ; de nombreux faits viennent à l'appui de ces conceptions nouvelles.

« L'organisme animal, écrivait en 1876 Claude Bernard, n'est en réalité qu'une machine vivante qui fonctionne suivant les lois de la mécanique et de la physico-chimie ordinaires, et à l'aide des procédés particuliers qui sont spéciaux aux instruments vitaux constitués par la matière organisée. » Tous les progrès réalisés depuis dans la science devaient justifier l'opinion du célèbre physiologiste. Les phénomènes si complexes de la vie de la cellule sont du ressort des diastases, si bien que ces corps nous apparaissent comme les agents essentiels du fonctionnement de nos tissus. Dans son essence, la diastase est une substance capable, à très faible poids, de produire des transformations chimiques importantes, de donner lieu à des phénomènes biologiques remar-

quables, et de se trouver à nouveau prête à agir quand cette transformation est terminée. Il y a, entre l'effet et la cause, une disproportion manifeste. Or, on sait, de longue date, qu'il existe un groupe de corps, possédant la propriété singulière d'augmenter considérablement la faculté qu'ont un grand nombre d'éléments d'entrer en réaction, et, bien qu'agissant à très faible masse, de ne subir aucune modification apparente ; ces corps ou agents catalyseurs ont fait l'objet de nombreux travaux (Simon (1), Kohn (2), Hoeber (3), V. Henri et Larguier des Bancelles (4), Loew (5), Bredig (6), Trillat (7), etc.) que nous n'avons pas à rapporter ici. Dans l'étude des actions catalytiques, il faut faire une place importante aux colloïdes et aux diastases.

Les travaux si remarquables de Bredig et de ses élèves, ceux de R. Höber (8), corroborés par les recherches de Trillat, tendent à prouver la grande analogie qui existe entre les actions qu'exercent les diastases et celles qui

(1) C. SIMON. *Bull. de la Soc. chimique*.

(2) E. KOHN. Idées nouvelles sur les phénomènes catalytiques. *Bull. de la Soc. chimique*.

(3) HOEBER. Sur les actions des catalysateurs. *Bioch. Centralblatt*, vol. XX, n° 20.

(4) V. HENRI et LARGUIER DES BANCELLES. Méth. gén. du mécanisme des actions catalytiques. *C. R. Soc. biol.*, p. 864, 27 juin 1903.

(5) O. LOEW. Katalyse med. chemische Energie. *J. of phys. Chem.*, t. IV, p. 657-659.

(6) BREDIG. *Ac. sc.*, t. CXXXII, 1901, p. 476 et *Zeitschrift f. phys. Chem.*, t. XXXVII, p. 1-68.

(7) TRILLAT. *C. R. Acad. sciences*, 20 juillet 1903, p. 187 et *Bull. Soc. chim. Paris*, 3^e série, t. XXIX, p. 939-943.

(8) R. HÖBER. *Pflügers Archiv*, t. CXXXII, p. 631-640.

sont fournies par les solutions colloïdales. Celles-ci ne sont autres que des solutions aqueuses d'un métal dans un état physique spécial, l'état colloïdal. Or, si on étudie la manière d'agir de ces solutions métalliques, on voit qu'elles se comportent comme des diastases ; en dehors de leur action catalytique, leurs propriétés sont activées par certaines substances, paralysées ou ralenties par d'autres corps, tels que l'acide cyanhydrique. Enfin, de même que les diastases, elles peuvent récupérer toute leur puissance, lorsqu'on éloigne la substance inhibitrice ; aussi, ont-elles mérité le nom de diastases inorganiques.

Les considérations précédentes éclairent d'un jour nouveau l'action des substances minérales, qu'il s'agisse de solutions salines ou de solutions métalliques colloïdales ; elles permettent d'interpréter d'une façon plus précise le rôle joué par ces substances dans la nutrition, les métabolismes, la résistance à l'infection et à l'intoxication, dont les pouvoirs bactéricide et agglutinateur régissent les conditions. Nous voyons ainsi que ces diverses propriétés peuvent être l'œuvre de substances non spécifiques, qui doivent être distinguées de ces ferments spécifiques, qui, conformément à ce qui se passe dans la vaccination ou la genèse des anticorps, n'agissent que sur des éléments d'espèces identiques à ceux qu'on a injectés, éléments dont ils ne sont d'ailleurs peut-être pas séparés par des limites infranchissables ; tels sont les produits qui, d'après les expériences d'Ehrlich, Bordet, Metchnikoff, Delézenne, se forment dans le sang après introduction des substances proto-

plasmiques de certaines cellules. N'agissant que sur certaines substances, les enzymes auraient ainsi une véritable puissance spécifique qui serait due, pour Fischer, au fait que l'enzyme posséderait une symétrie moléculaire, permettant à la molécule de s'adapter à la symétrie de la molécule fermentescible. C'est sur cette notion de spécificité que s'appuie Galeotti (1) pour s'élever contre les conclusions de Bredig; ainsi, entre l'eau oxygénée et les solutions colloïdales de platine, de palladium, d'or ou d'argent, il n'existerait pas de semblables connexions de superposition, et ces solutions ne sauraient être des catalyseurs spécifiques pour une pareille réaction. On conçoit d'ailleurs que les solutions colloïdales, ayant une structure infiniment plus simple que les diastases organiques, ne puissent aisément présenter de spécificité. Ajoutons que dans la pensée de Bredig et de ses collaborateurs, il ne s'agissait pas d'une identification absolue entre ces diastases et ces solutions; ces auteurs ont simplement montré « que les solutions métalliques colloïdales étaient la représentation dans le monde inorganique des diastases organiques ».

Or qu'est-ce qu'une diastase, sinon, comme l'a montré Bertrand, une substance albuminoïde, servant de support à de faibles proportions minérales. G. Bertrand (2) a

(1) GALEOTTI. Les solut. colloïdales des métaux et leurs rapports avec certains phénomènes biologiques. *C. R. de l'Ac. méd.-phys. de Florence expérimentale*, fasc. 6, 1900, p. 588.

(2) BERTRAND. *Ac. sc.*, t. XVIII, 1894, p. 1215. — *Soc. biol.*, 1894, t. XLVI, p. 478. — *Ac. sc.*, 1895, t. CXX, p. 266. — *Archiv. physiol.*, t. XXVIII, 1896, p. 23. — *Ac. sc.*, t. CXXI, p. 166. — *Soc. chim.*, 3,

établi le rôle primordial joué par les sels minéraux dans les phénomènes d'oxydation des matières organiques par les diastases. Cet auteur est arrivé à ses conclusions en analysant les cendres de la laccase, diastase du latex de l'écorce de l'arbre à laque (*rhus succedanea*) ; il a remarqué que les cendres de la laccase active contiennent une grande quantité de manganèse (2,50 pour 100 de leur poids), tandis que la laccase de luzerne, qui ne contient pas de manganèse, est peu active, mais présente au contraire des propriétés oxydantes très marquées si on l'additionne de manganèse. Il a, de plus, fabriqué des oxydases artificielles, dont l'action qualitative et quantitative était semblable à celles de véritables diastases. Trillat (1) est arrivé à des résultats analogues avec des sels organiques de manganèse ; il a récemment prouvé que l'activité des sels manganeux est liée à l'état colloïdal du métal ; il a même préparé une oxydase artificielle en combinant du manganèse à une matière colloïdale ; le métal passe à l'état colloïdal. Bien plus (2), on s'est demandé si, en augmentant dans la plante la proportion de certains éléments, on ne pourrait pas augmenter les phénomènes diastasiques, et, par suite, obtenir de meilleurs rendements dans la pratique de certaines cultures. Ces essais furent faits en grande culture par Bertrand et Thomassin (3) ; les expériences portèrent sur

t. XI, p. 717-721. — *Ac. sc.*, 1897, t. CXXIV, p. 1032-1055. — *J. ph. et ch.*, 14 juin 1897, t. VI, p. 30 et t. V, p. 545.

(1) TRILLAT. *Ac. sc.*, t. CXXXVIII, n° 5, p. 274, 1^{er} février 1904.

(2) CERCELET. *Revue de viticulture*, 22 mars 1906.

(3) BERTRAND et THOMASSIN. *C. R. Ac. des sc.*, 26 décembre 1905.

une culture d'avoine qui avait reçu les engrais habituels, mais qui, en plus, possédait une certaine proportion de manganèse sous forme de sulfate (50 kilogrammes pour deux ares). Confirmant les faits obtenus par Aso, avec le riz, les rendements furent, dans la parcelle de terrain ayant reçu le manganèse, supérieurs de 22,5 pour 100 en grains et en paille à ceux de la culture témoin. Le manganèse semble donc ici jouer le rôle de catalyseur plutôt que celui d'engrais; aussi Bertrand propose-t-il d'appeler ces engrais complémentaires, engrais catalytiques, pour bien montrer que ces éléments ont un rôle plus physiologique que nutritif.

Les conclusions de Bertrand confirment les faits qu'il avait observés trois ans auparavant avec M. Mallèvre (1), à savoir que la pectase ne peut, lorsque ses sucs cellulaires sont débarrassés du calcium, transformer la pectine, mais qu'il suffit d'ajouter une trace de calcium à la solution de pectase, pour lui rendre son activité. De même, M. Wolff (2) a montré que le manganèse ou le chrome, en liqueur acide ou mieux alcaline, exagèrent les propriétés de la diastase liquéfiant de l'amidon. M. Petit (3) a pu pour ainsi dire reproduire une diastase liquéfiant de l'amidon, en fixant du fer ou du manganèse sur de l'albumine sèche. C'est également avec des stéarates de fer et de manganèse que Daletsky (4) a activé les proces-

(1) BERTRAND et MALLÈVRE. *Ac. des sc.*, t. CXIX, p. 1012, 1894 et t. CXX, p. 110, 1895.

(2) WOLFF. *C. R. Ac. des sc.*, 1905.

(3) PETIT. *C. R. Ac. des sc.*, 26 décembre 1905.

(4) DALETISKY. *Soc. méd. de Saint-Pétersbourg*, 20 avril 1904.

sus d'oxydation des graisses ; leur action, plus intense quand ils sont dissous, surtout dans la graisse chauffée, paraît être d'ordre purement catalytique.

Le manganèse n'est pas seul capable de remplir cette fonction d'oxydant. Les travaux de Sarthou, de Livache, de Roos, les recherches de Bourquelot (1) ont démontré que la propriété de favoriser les oxydations organiques appartient à la plupart des métaux qui donnent avec l'oxygène plusieurs combinaisons.

Ces faits présentent un intérêt primordial ; ils montrent, en somme, que les diastases valent ce que valent les substances minérales, qu'il s'agisse de leurs propriétés modificatrices, catalytiques, comme nous venons de le voir, ou bien de leur pouvoir bactéricide et agglutinateur, comme plusieurs auteurs l'ont mis en évidence. D'autre part, on peut, avec Duclaux (2), conclure que, si les substances colloïdales ont des propriétés qui les rapprochent des diastases, elles possèdent aussi les caractères fondamentaux de la matière vivante : transformation continue et irréversibilité de cette transformation. En définitive, toxines ou antitoxines, anticorps, lysines, agglutinines, précipitines, etc., ne sont vraisemblablement que des dérivés de systèmes colloïdaux, soumis à des influences électrolytiques.

Déjà, en 1893, Büchner (3) avait établi que l'activité

(1) BOURQUELOT. *J. ph. et ch.*, 1900, t. XI, p. 511.

(2) J. DUCLAUX. *Recherches sur les subst. colloïdales*. Thèse sciences. Paris, 1904.

(3) BÜCHNER. *Arch. f. Hyg.*, 1893.

des alexines, que leur résistance à divers agents, en particulier à la chaleur, sont en rapport avec la richesse du milieu en sels, chlorure de sodium ou autre. Bordet (1), plus tard, a bien mis en évidence l'importance de ces sels dans la genèse de l'agglutination par les sérums spécifiques; il a montré que le chlorure de sodium intervient dans la seconde phase du phénomène, pour activer le déséquilibre moléculaire déterminé dans la première phase par les agglutinines spécifiques.

Danysz (2) a établi que c'est à l'activité d'une même diastase qu'est due la dissolution des hématies, leur agglutination et la coagulation du sang par un sérum spécifique; la teneur en sels, chlorure de sodium et citrate de soude, régirait ainsi les variations de l'agglutinine, de la lysine, et de la coaguline.

Levaditi (3) a étudié la genèse des propriétés agglutinatives, fonction de l'action des sels sur l'organisme. D'après lui, si on immunise des animaux à l'aide de plusieurs injections de culture chauffée ou filtrée de bacille pyocyanique, si, d'autre part, on injecte à une série de ces animaux des quantités variables et progressivement croissantes de solutions salines, on constate que le pouvoir agglutinatif du sérum des sujets minéralisés dépasse celui qu'on trouve dans les humeurs des lapins simplement immunisés. Ainsi, dans une série d'expériences, le pouvoir agglutinant de ces animaux miné-

(1) BORDET. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1899.

(2) DANYSZ. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1899.

(3) LEVADITI. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1899.

ralisés était d'environ $1/120$ et $1/400$, tandis que le sérum des témoins, ayant uniquement reçu des quantités correspondantes de culture, agglutinait légèrement et lentement, à $1/15$ et $1/40$. On est autorisé à conclure que les sels peuvent favoriser la production des agglutinines dans un organisme impressionné par des injections répétées de produits microbiens. Il résulte, en outre, des expériences de cet auteur que les sels solubles de chaux (biphosphate de chaux et chlorure de Ca), sans être indispensables à la genèse du phénomène, favorisent d'une manière appréciable, *in vitro*, sa marche et son intensité. Ces recherches montrent encore qu'on peut, à l'aide d'injections répétées de solutions salines, favoriser la production des agglutinines dans un organisme impressionné par des produits solubles. D'autre part, d'après les recherches de Victor Henri et M^{me} Girard Mangin (1), l'agglutination des globules rouges serait provoquée par l'addition d'une faible quantité d'hydrate ferrique colloïdal (colloïde positif) à des globules rouges de chien suspendus dans une solution de NaCl à 7 pour 1000. Cette agglutination présente de très grandes analogies avec celle des mêmes globules produite par l'addition de sérum de lapin ayant reçu plusieurs injections intrapéritonéales d'hématies de chien. Il faut toutefois noter que ce phénomène d'agglutination par les sérums diffère de l'agglutination attribuable à l'hydrate ferrique colloïdal par plu-

(1) Victor HENRI et M^{me} GIRARD MANGIN, *C. R. Soc. de biol.*, 28 mai et 4 juin 1904.

sieurs caractères, tels que la différence d'activité de ces sérums par rapport aux hématies émulsionnées dans le saccharose, l'absence d'additivité de l'agglutination produite par l'hydrate ferrique et par les sérums, etc., caractères sur lesquels nous n'avons pas à insister ici.

En résumé, de ces diverses recherches, nous concluons, avec Joos (1), que dans le phénomène de l'agglutination, trois facteurs sont nécessaires : une substance agglutinable, une substance agglutinante, et un troisième produit, bien mis en valeur aujourd'hui : la présence d'un élément minéral.

Tous ces phénomènes si remarquables se ramènent donc à des actions physico-chimiques, d'autant plus que l'action des éléments minéraux sur la cellule ne peut s'expliquer que par une dissociation ultime des atomes de la molécule minérale, considérée à l'état de solution saline ou à l'état colloïdal : en raison même de cette dissociation, les propriétés du métal primitif sont complètement modifiées. Remarquons en outre que certains sels, en particulier ceux qui entrent dans la constitution de la cellule (sels de K, Mg, phosphates, chlorures, sulfates) présentent avec les éléments diastiques une union si intime, que, pour plusieurs d'entre eux, la solubilité n'est qu'apparente ou partielle, et, par leur composition, ces éléments constituent de véritables substratums organisés.

Propriétés radio-actives et électrolytiques. — Les chan-

(1) Joos. *Jahrbuch für Hyg. u. Krank.*, vol. XL, Hf. 2.

gements que subit l'équilibre cellulaire, changements qui sont les causes ou le résultat des mouvements intra-atomiques, sont en rapport peut-être avec les phénomènes de *radio-activité* dont l'intervention n'est sans doute pas à négliger dans l'étude de l'action sur l'organisme des matières minérales. Ces réactions intra-atomiques semblent se passer entre des corps dont l'un, l'élément minéral, inorganique, se trouve en quantité minime par rapport à l'autre, de nature organique. D'ailleurs, le volume minime du principe actif peut s'expliquer par la perte inappréciable de substances, malgré le rayonnement d'énergie considérable qui s'en dégage, énergie qui, par conséquent, était condensée dans chaque atome de la substance en voie de désagrégation. On sait en effet que M. Curie a évalué la durée d'un gramme de radium à un million d'années, M. Rutherford à un millier. Cependant, pour que la radio-activité spontanée, dont les actions catalytiques ne sont peut-être qu'une conséquence, puisse se produire, il paraît nécessaire que les éléments en présence aient été engagés dans certaines combinaisons chimiques particulières, capables de provoquer la désagrégation de leurs atomes.

La théorie des ions permet d'expliquer, dans une certaine mesure, avec quelque précision les phénomènes physico-chimiques provoqués au sein des tissus par les matières minérales. Pour que des molécules soient dissociables sous formes d'ions, en un mot, pour que des corps soient ionisables, il faut qu'ils soient capables de conduire l'électricité, qu'ils soient des électrolytes : tout électrolyte se dissocie, s'ionise partiellement ; or, tous

les sels, tous les acides, toutes les bases sont des électrolytes ; tous s'ionisent ; les substances qui, comme le sucre et l'urée, restent dans les solutions à l'état moléculaire, ne conduisent pas l'électricité et sont incapables de se dissocier, par conséquent, de s'ioniser. Ainsi, on voit les rapports étroits qui unissent le phénomène de l'ionisation à la présence des matières minérales, et on comprend quelles conséquences on peut tirer de ces rapprochements dans l'étude des phénomènes biologiques provoqués par ces dernières. On peut, par la cryoscopie ou l'hématolyse, mesurer le nombre total, minéral ou organique, des molécules et des ions, on peut également par la méthode de la conductivité électrique, comme nous l'avons fait, rechercher le nombre relatif des ions dans divers sérums d'animaux soumis à un régime minéral différent, enfin par la mesure de la force électro-motrice, il est possible de doser électivement dans un milieu complexe, le nombre des ions, de telle ou telle nature. Ainsi, nous pouvons étudier avec plus de précision les modifications de l'équilibre physico-chimique des milieux, qui sont fonctions de facteurs importants. Parmi ces facteurs figurent la nature plus ou moins dissociable de la substance dissoute, la température, et surtout le degré de concentration de la solution. Ces éléments jouent dans cet équilibre un rôle primordial, comme le montre la loi de Guldberg et Waage, dite encore loi de l'action des masses, « l'intensité de tout processus physique ou chimique, dont une solution est le siège, est proportionnelle à la masse active des substances réagissantes, c'est-à-dire à leur concentration ». Cette loi s'applique non seulement aux réactions intermoléculai-

res, mais encore aux réactions intramoléculaires, pour le calcul de la dissociation électrolytique. Dans une étude générale, Ambard et Mayer(1) rapportent des exemples montrant que l'application de cette loi a permis de constater le rôle dévolu aux ions qui composent les substances antiseptiques. Ainsi, dans les sels de mercure antiseptiques, est-ce l'ion mercure ou l'ion acide qui joue le rôle essentiel? MM. Paul et Krönig(2), comparant l'action antiseptique de divers sels mercuriels, ont conclu que cette action antiseptique est fonction de leur dissociation: la solution de bichlorure à 1/64 normale, après vingt minutes d'action, laisse développer 7 colonies; celle de bromure 34, celle de cyanure un nombre infini; il s'agit dans les trois cas de sels de mercure, mais leur dissociation varie: le bichlorure est plus dissocié que le bromure et ce bromure que le cyanure.

La théorie des ions a été appliquée à l'étude des substances albuminoïdes et des colloïdes. Les colloïdes sont formés de particules très fines en suspension, et possèdent des propriétés électriques très particulières; ils sont à la base de la biologie cellulaire; entrant vraisemblablement dans la constitution de toutes les cellules, de tous les ferments, ils interviennent vraisemblablement dans les actions osmotiques en rapport si intime avec la perméabilité cellulaire: ils président

(1) AMBARD et MAYER. *Semaine méd.*, 30 août 1905.

(2) PAUL et KRÖNIG. Ueber das verhalten der Bakterien zu Chemischen Reagentien. *Zeitschrift f. Physikal Chem.*, 1896, XXI, p. 414.

aux phénomènes de sécrétion, de résorption, à la réglementation des échanges, par conséquent à la nutrition, au mouvement, à la vie de la cellule. Particulièrement sensibles à l'action des électrolytes, dans un champ électrique, ils se transportent vers un pôle ou vers l'autre ; il existe donc des colloïdes positifs et des colloïdes négatifs, capables de réagir entre eux, en donnant, s'ils sont de signe opposé, des complexes, réversibles dans certaines conditions. Des recherches récentes ont montré que la précipitation ou les modifications des colloïdes que l'on peut obtenir par l'action des substances minérales électrolytiques, qu'il s'agisse des acides, des bases ou des sels, dépend non seulement du nombre des ions présents dans la liqueur, mais encore du signe électrique de ces ions et de leur volume. Les ions précipitent les colloïdes de signe opposé au leur, et sont d'autant plus actifs qu'ils sont plus polyvalents ; ainsi, parmi les ions positifs, Ca bivalent est plus actif que Na monovalent et moins actif que Al trivalent.

Ainsi Loeb (1), expérimentant sur les œufs du fundulus, a montré que les sels des kations monovalents (Na, Li, K, AzH⁺), avec des anions monovalents (Cl, AzO³, CH³, CaO), exercent des actions toxiques à une concentration déterminée ; mais, à ce degré de concentration, ces effets peuvent être annihilés soit par de petites quantités de kations bivalents (Ca, Ba) soit par des traces de kations

(1) LOEB. The toxic and antitoxic effects of ions as a function of their valency and their electrical charge. *American Journal of Physiology*, VI, 411-482, 1901.

trivalents (Zn, Fe) ; les anions bi et trivalents n'ont pas d'effets antitoxiques.

Cet auteur⁽¹⁾ a, d'ailleurs, étudié l'influence de la valence et de la charge électrique des ions en ce qui concerne leurs effets toxiques ou antitoxiques sur les différentes fonctions et sur les divers tissus de quelques organismes. Il a vu, pour les effets nuisibles spécifiques, que les ions de K sont plus nocifs pour le cœur et le muscle que ceux de Na ; au contraire, les œufs de poisson et de grenouille sont plus gravement atteints par Na que par K ; les ions AzH^+ , très toxiques pour les œufs d'oursins, le sont beaucoup moins, même pas du tout, pour d'autres groupes. Les effets toxiques spécifiques dominent, dans ces cas, les effets toxiques généraux ; les cathions bivalents et trivalents sont plus nocifs que les monovalents. Quant aux actions antitoxiques les effets généraux dominent ; de faibles quantités de cathions, bivalents ou trivalents, suffisent pour annihiler l'effet toxique des monovalents ou des divalents ; ainsi, les effets des solutions de NaCl sur certains œufs (*fundulus*) sont conjurés par de faibles quantités d'ions de Zn, Pb, Cr. Pour les œufs d'oursin, Sr et Ca seuls conviennent : ces ions bivalents ont une pénétration plus rapide chez les oursins que chez les poissons. Il y a action des cathions bivalents les uns sur les autres ; l'effet d'une grande masse des uns peut être annihilé par un petit nombre des autres ; d'autre part, de petites quantités de trivalents peuvent supprimer l'action nui-

(1) LOEB. *Archiv für die gesammte Physiol.*, LXXXVIII, 68-79, 1901.

sible des divalents. Il existe une relation entre les quantités toxiques des cations monovalents et antitoxiques des divalents; ainsi, plus est forte la concentration de NaCl, plus est grande la quantité minima du cation divalent efficace contre NaCl; il n'y a, d'ailleurs, pas de combinaison possible. Loeb a montré que les anions n'exercent pas d'influences antitoxiques, et enfin que les ions Na sont tout à fait indispensables aux fonctions de contractions rythmiques; cependant, ces contractions sont supprimées dans une solution pure de NaCl. A certaines doses, les ions Na isolés sont nocifs, mais si l'on ajoute une petite quantité d'ions Ca, la vie et l'activité du cœur reprennent; c'est une conséquence des lois précédentes; on considère Ca comme indispensable à l'activité du cœur. En somme, les actions toxiques se manifestent quand le rapport quantitatif des cations monovalents et divalents vient à changer.

Le rôle des substances minérales, l'importance des électrolytes, c'est-à-dire des ions, dans le fonctionnement de la cellule vivante, a du reste fait l'objet de nombreux travaux. Ainsi Loeb(1) a montré que les électrolytes et les ions eux-mêmes, indépendamment de tout courant, doivent être des excitants énergiques des propriétés physiologiques. De simples changements de concentration dans l'eau de mer font développer des œufs non fécondés; certaines substances électrolytiques provoquent de légères contractions rythmiques; cependant,

(1) LOEB. *Archiv für die gesammte Physiol.*, XCL, 248-264, 1902.

l'action des ions n'est pas aussi spécifique que l'auteur l'avait cru primitivement. Les expériences montrent que des organismes meurent dans de l'eau ne contenant que des ions monovalents ; il s'y développent au contraire si l'on y ajoute une très petite quantité de sel d'un métal bivalent ou trivalent. La survie d'un muscle est accrue dans les mêmes conditions ; il y a des ions qui excitent, d'autres qui arrêtent les secousses automatiques musculaires ; l'augmentation des ions Na et une diminution des ions Ca dans le muscle provoquent des tremblements et des secousses fibrillaires ; l'addition de très petites doses de Ca les fait disparaître.

Certains ions accroissent la sensibilité de la peau. L'auteur montre que les cathions ont une action excitante et que celle-ci n'est fonction ni de leur valence, ni de leur charge électrique ; les anions Na possèdent la même action, lorsqu'ils peuvent diminuer dans les tissus la concentration des ions Ca.

En somme, on voit, d'une façon générale, que les effets sont indépendants de l'agent modificateur et ne sont fonction pour les colloïdes, que de la valence et du nombre de charges électriques.

D'autre part, Loeb(1) a montré que si la plupart des animaux marins ne peuvent vivre dans l'eau distillée, ce n'est pas seulement à cause de la différence de pression osmotique, c'est surtout par défaut de minéralisation, à cause de l'absence de certains sels essentiels. L'in-

(1) LOEB. *Archiv für die gesamte Physiol.*, CIII, 599, 1904 et XCIX, 637-638, 1903.

fluence nuisible de l'eau distillée tient au manque de sels de Na, K, Ca, car les animaux meurent aussi vite dans des solutions isotoniques de sucre ou d'autres sels ; ils vivent au contraire dans les solutions où les sels de Na, K, Ca existent dans les mêmes proportions que dans l'eau de mer. Le chlorure de Mg ne peut remplacer que dans une certaine mesure le chlorure de Ca ; ajouté au mélange des trois sels, il en augmente l'efficacité. Pour assurer l'existence, les trois corps précédents suffisent ; s'il s'agit de développement ou de croissance, il faut en outre que la liqueur soit neutre ou alcaline ; ainsi les œufs d'oursins ne sont pas fécondables par le spermatozoaire de la même espèce dans le mélange $\text{NaCl} + \text{CaCl}_2$, à moins que l'on n'ajoute de la soude ou du bicarbonate de soude et du phosphate disodique. Sans ces additions, toute fécondation est impossible ; l'alcali semble ici nécessaire à la neutralisation d'acides.

Enfin, Fischer, Neilson et Loeb (1) ont montré que, chez un certain nombre d'échinodermes et d'annélides, on peut obtenir le développement de l'œuf sans fécondation préalable et la formation d'embryons et de larves, en ajoutant simplement à l'eau de mer une petite quantité d'acide organique (ions H), ou bien en augmentant la concentration de l'eau de mer au moyen des sels mêmes qu'elle contient, obtenus par évaporation. Ainsi, l'addition des sels de chaux (ions Ca) à l'eau de mer renouvelée suffit à pousser le développement des œufs

(1) FISCHER, NEILSON et LOEB. *Archiv für die gesamte Physiol.*, LXXXVII, 594-612, 1901.

d'amphitrite jusqu'au stade de larves nageuses. Les auteurs expliquent ces phénomènes par le fait que les œufs ont une tendance à se développer parthénogénétiquement ; mais ce développement est d'ordinaire si lent que l'œuf succombe aux causes accidentelles de destruction avant qu'il y ait apparition de larves ; les substances ajoutées ont pour but de l'accélérer.

C'est encore à des actions électrolytiques qu'il faut rattacher l'explication de certains phénomènes biologiques et physiologiques enregistrés par divers auteurs.

Göthlin (1) a recherché les conditions chimiques de l'activité du cœur isolé de grenouille. Il a remarqué qu'une solution saline déterminée ($\text{NaCl} = 0,65$ o/o, $\text{Co}^3\text{NaH} = 0,1$, $\text{KCl} = 0,01$, $\text{CaCl}^2 = 0,0065$, $\text{Na}^2\text{HPO}^4 = 0,0009$, $\text{PO}^4\text{NaH}^2 = 0,0008$) entretient pendant des heures les mouvements du cœur, en leur laissant le même type, la même fréquence, le même rythme que le sang dilué. L'absence des sels de Mg et des sulfates était sans influence ; NaOH a une action plus favorable que Co^3NaH . L'absence de Ca dans la solution se manifeste par un rapide affaiblissement du cœur qui ne peut plus évacuer son contenu, l'absence de K, par une diminution progressive de la fréquence et de la force des pulsations des ventricules qui, en outre, ne sont plus coordonnées avec celles des oreillettes ; en même temps, le cœur oscille autour d'un état permanent de systole qu'il n'atteint pas. La présence des phosphates prolonge quelque

(1) GÖTHLIN, *Skandinavich's Archiv f. Physiol.*, XII, 1-51, 1901.

peu la durée du travail. Si, d'autre part, le sang laqué ou le sérum n'ont pas la même activité que le sang défibriné, il ne faut pas en conclure que l'intégrité des globules rouges soit nécessaire par elle-même ; mais l'hémoglobine dissoute fixe les sels de Ca, et le myocarde a besoin d'ions Ca libres.

Sidney Ringer, Locke, Howel ont montré que les sels de Ca dans la liqueur alimentant le cœur de grenouille étaient nécessaires pour la conservation de l'activité de l'organe.

Langendorff et W. Hueck (1) ont vu que la solution de NaCl à 7 pour 1000 entretient l'activité du cœur ; si l'on y ajoute 2 pour 1000 de CaCl_2 , les contractions sont renforcées et allongées, mais alors le relâchement est entravé et le cœur tend vers un état de crampe systolique ; l'addition de 0,1 pour 1000 de KCl écarte cet inconvénient, et finalement il est avantageux d'ajouter une petite quantité de bicarbonate de soude à 1 pour 1000 ; en somme, l'effet de renforcement produit par une très faible quantité de sel de chaux est évident ; Ca rend la fibre cardiaque plus capable de travail.

D'autre part, suivant W. Garrey (2), les sels calciques arrêtent les trémulations présentées par les muscles des mammifères, plongés, à une température supérieure à 30°, dans une solution isotonique de phosphate ou de carbonate de soude.

(1) LANGENDORFF et W. HUECK. *Archiv für die gesammte Physiol.*, XCVI, 473-486, 1903.

(2) W. GARREY. *American Journal of Physiology*, XIII, 186-191, 1905.

Maxwell (1), étudiant l'influence des différentes solutions salines sur l'activité des cellules ciliées de l'œsophage de la grenouille, remarque que les sels qui augmentent l'activité des cils vibratils sont ceux qui également prolongent la durée de leurs mouvements ; mais il est impossible d'établir une loi rigoureuse entre l'action de ces sels et leur pouvoir osmotique. O. Lœwi et T. Ishizaka (2) ont montré que le cœur de la grenouille détaché et sous l'influence de la muscarine ne perd pas sa contractilité si on l'alimente ; ce phénomène serait dû à la présence en quantité suffisante dans le cœur de sels de Ca, dont l'action inotrope positive contrebalance l'effet inotrope négatif de la muscarine ; un cœur témoin sur lequel on a pratiqué la première ligature de Stannius et sous l'influence de la muscarine reste réfractaire aux plus fortes excitations électriques.

D'après Höber (3), les sels alcalins ont une action indéniable sur le courant de repos du muscle de grenouille. Le sens de ce courant varie d'ailleurs suivant les sels. L'action d'un sel est la somme algébrique de l'action de ses ions. Les cathions doivent être rangés, d'une façon générale, dans l'ordre suivant, les derniers cités favorisant le plus la production d'un courant en sens normal : Li, Na, Cs, AzH⁺, Rb, K ; la série des anions est CAz, AzO³, I, Br, Cl, acétates, SO⁴, tartrates, citrates.

(1) MAXWELL. Effets des solutions salines sur l'activité des cils. *American Journal of Physiology*, XIII, 154-169, 1905.

(2) O. LOEWI et T. ISHIZAKA. *Centralblatt für Physiol.*, XIX, 18 novembre 1905.

(3) HÖBER. *Centralblatt für Physiol.*, XVIII, 499-500, 5 novembre 1904.

Citons, enfin, pour terminer les recherches de Hédon et Fleig (1), qui sont à rapprocher des expériences de Ringer et de Locke, relatives au pouvoir de certains milieux nutritifs d'entretenir le fonctionnement des organes séparés du corps ; ils ont observé l'action inhibitrice, mais non toxique, de l'eau de mer sur le cœur, et l'apparition sous son influence des mouvements péristaltiques de l'intestin grêle isolé du lapin.

On voit, par les nombreux travaux précédents, l'importance considérable des électrolytes, par conséquent des matières minérales, dans le fonctionnement de la cellule vivante.

Tous ces phénomènes, en définitive, se ramènent à des actions physico-chimiques, dont la production est aisée, grâce à l'extrême sensibilité des colloïdes aux électrolytes.

§ 2. — Matières minérales et colloïdes.

C'est encore à l'intervention des substances minérales dans les actions diastasiques, aux propriétés électrolytiques que ces éléments acquièrent dans certaines conditions, ou enfin à la sensibilité particulière des colloïdes aux électrolytes, que l'on peut rattacher le pouvoir activant exercé par de minimes proportions d'éléments minéraux sur certains phénomènes de chimie biologique. On sait, par exemple, que le fibrin-ferment n'agit sur le fibrinogène que grâce à la présence des sels de chaux ;

(1) HÉDON et FLEIG. *C. R. Soc. de biol.*, 18 février 1905, p. 306.

des traces suffisent; l'activité est favorisée par des doses moyennes et entravée par de fortes doses; mais ces sels sont indispensables, car si on en débarrasse le liquide contenant le fibrinogène, malgré l'adjonction ultérieure de fibrin-ferment, la coagulation ne se produit plus. Rossi (1) a montré que NaCl favorise la coagulation des solutions de séro-albumine, même quand sa présence a réduit au minimum la valeur de la viscosité de celle-ci. On peut également rattacher à ces phénomènes les recherches de Dopter et Vincent (2), relatives au pouvoir antihémolysant, in vitro, de CaCl^2 et des chlorures de quelques métaux appartenant au même groupe. Ces auteurs montrent que CaCl^2 est susceptible d'inhiber l'hémolyse chez certains paludéens prédisposés à l'hémoglobinurie et à l'hémoglobinémie; de même, BaCl^2 , MgCl^2 , SrCl^2 ont une action à peu près aussi efficace que celle de CaCl^2 pour prévenir l'hémolyse globulaire contre le mélange de sensibilisatrice et d'alexine.

Ces recherches confirment celles de Nolf sur le pouvoir des sels alcalino-terreux qui s'opposent à l'action des alexines. De même, la protéolyse des albumines par la pepsine ne peut avoir lieu en dehors d'une sensibilisatrice qui est HCl. On sait, d'autre part, que le pouvoir protéolytique de la trypsine du suc pancréatique ne s'exerce qu'en présence d'une sensibilisatrice, la kinase intestinale. C'est en s'appuyant sur les propriétés colloïdales de certains colorants employés en histologie (propriétés qui permettent

(1) ROSSI. *Arch. di fisiologia ital.*, II, 589-608, 1905.

(2) DOPTER et VINCENT. *C. R. Soc. de biol.*, 16 décembre 1905.

d'ébaucher une théorie de la genèse de la teinture), que Larguier des Bancels (1) est arrivé à rendre actif sans kinase le suc pancréatique pur, incapable de digérer l'albumine, à moins qu'il ne soit absorbé par celle-ci. Dans ce but, afin de fixer légèrement le suc pancréatique sur l'albumine, Larguier des Bancels, se conformant aux principes relatifs à la précipitation des colloïdes, fit choix de sels à base bivalente, plus actifs que ceux à base monovalente; il ne se produisit cependant aucune digestion. Pensant alors qu'un changement dans l'état physique de l'albumine cuite s'imposait, l'albumine sous cet état étant incapable d'une combinaison immédiate avec le suc pancréatique, il attaqua préalablement l'albumine par un autre colloïde, le bleu de toluidine, incapable à lui seul de digérer l'albumine; cette substance sensibilise l'albumine à l'action du suc pancréatique, instabilisé par un sel à base bivalente. Victor Henri (2) a montré que dans la digestion d'un cube d'albumine, plongé dans un colloïde positif, puis dans un électrolyte convenablement choisi, le colloïde positif, se fixant sur l'albumine, joue le rôle de kinase, et l'électrolyte celui de mordant. Pour Delezenne (3), une proportion convenable de sel de Ca est capable d'activer un suc pancréatique inactif; une fois activé, le suc pancréatique peut être séparé par dialyse, en présence de NaCl par exemple,

(1) LARGUIER DES BANCELS. *C. R. de la Soc. de biol.*, 8 juillet 1905, p. 130.

(2) VICTOR HENRI. *Revue gén. des sciences*, 30 juillet 1905.

(3) DELEZENNE. *C. R. Acad. des sciences*, CXLII, 781-784. — *C. R. Soc. biol.*, 18 et 25 novembre 1905 et 9 décembre 1905.

du sel soluble de Ca, sans perdre son activité. On peut donc se demander si les sels de Ca agissent comme la kinase et si leur action est alors comparable à celle du suc intestinal ? L'auteur ne le pense pas ; le suc intestinal, contenant de la kinase toute faite, active le suc pancréatique, lorsqu'on l'ajoute à ce dernier, en présence d'un excès de fluorure ou d'oxalate de Na, par conséquent dans un milieu ne contenant pas ou ne contenant que des traces de sels de chaux dissous. D'autre part, Delezenne a remarqué que le suc pancréatique, préalablement filtré sur membrane de collodion, n'est plus activable par les sels de Ca, alors que la kinase du suc intestinal active sensiblement un suc filtré ou non filtré.

Il se passe en somme, comme nous l'étudierons plus loin, parallèlement aux phénomènes électrolytiques, des actions de dédoublement et de neutralisation : la plus grande partie du sel de Ca employé est utilisée pour neutraliser les carbonates et les phosphates alcalins contenus dans le suc pancréatique, et ce n'est que l'excédent du sel soluble de Ca ajouté, qui paraît intervenir, dans des limites déterminées d'ailleurs, dans le phénomène de l'activation. La quantité de CaCl^2 efficace, ordinairement est inférieure à 1 pour 1 000 ; la rapidité de la digestion des cubes d'albumine est proportionnelle à la concentration, jusqu'à un maximum (5 pour 1 000 environ) de CaCl^2 ; si les proportions sont plus fortes, la digestion se ralentit, pour cesser quand on atteint 10 à 20 pour 1 000. De plus, quand le suc pancréatique a été débarrassé des sels capables de précipiter CaCl^2 , il suffit d'ajouter une trace de celui-ci pour l'activer. KCl

au contraire entrave cette action. Des expériences de V. Henri et Gompel, poursuivies parallèlement à la Sorbonne, viennent à l'appui des recherches précédentes ; ces auteurs montrent que les sels de Ca, Ba, Mg sont capables de rendre le suc pancréatique actif, vis-à-vis des cubes d'albumine, sans qu'on ait besoin de les colorer. En somme, l'intervention d'un colloïde positif, comme le croyait Larguier des Bancels, ne semble pas, en apparence du moins, nécessaire. Le problème se pose de la façon suivante : on se trouve en présence de deux colloïdes négatifs, le bloc d'albumine et le suc pancréatique, incapables en vertu des lois qui régissent les colloïdes d'avoir des influences réciproques ; il faut donc, pour obtenir une réaction, l'intervention d'un colloïde de signe opposé (bleu de toluidine dans l'expérience de Larguier) ou d'un électrolyte ; pour Larguier, colloïde et électrolyte sont nécessaires, pour Delezenne, l'électrolyte (sel de Ca) seul suffit ; mais, comme l'a fait remarquer V. Henri, les atomes de Ca qui constituent l'électrolyte, neutres à l'état normal, se dédoublent en électrons négatifs et positifs, dont l'activité est alors manifeste.

Certaines substances s'opposent à l'assimilation et à la désintégration des albuminoïdes ; nous avons vu précédemment l'action inhibitrice du chlorure de potassium ; on peut rapprocher de ce sel le persulfate de Na, qui, comme l'a montré Nogueira Lobo (1), empêche la transformation des albuminoïdes chez le lapin à la dose de 0^{gr},04 par kilogramme et par jour.

(1) NOGUEIRA LOBO. *C. R. Soc. de biol.*, LVIII, 365-366, 25 février 1905.

En général, les actions empêchantes, exercées dans ces phénomènes électrolytiques, paraissent en rapport avec le poids moléculaire des éléments minéraux employés; les recherches de Paulesco (1), relatives à l'action des sels des métaux alcalins et alcalino-terreux sur la levure de bière, confirment cette donnée; cet auteur a de plus montré qu'une molécule d'un sel alcalino-terreux est deux fois plus active qu'une molécule d'un sel alcalin.

Enfin, dans le mécanisme de l'action des colloïdes, dans l'étude des phénomènes électrolytiques qui sont à la base de toutes les actions diastasiques de l'économie, il faut encore tenir compte de l'aspect emprunté par les éléments minéraux. Les sels métalliques provoquent des altérations organiques; mais ces corps sont introduits dans l'organisme dans un état plus ou moins avancé de dissociation. Galeotti et C. Todde (2) se sont servis de métaux en masses très petites, tels qu'ils se trouvent dans les solutions colloïdales, préparées par la méthode de Bredig. Les solutions employées ont été celles de Pt, Au, Ag, Mo, Cu, Co. Les lésions obtenues se ramènent à des modifications des échanges organiques et des échanges cellulaires, entraînant un dépérissement profond de l'animal et une atrophie cellulaire notable. Les solutions salines produisent une intoxication plus ou moins lente, et les phénomènes de dégénérescence sont prédominants dans les organes, ce qui peut

(1) PAULESCO. *C. R. Acad. des sciences*, CXXXVIII, 27 juin et 11 juillet 1904.

(2) GALEOTTI et TODDE. *Lo sperimentale*, LVI, 341-362, 1902.

s'expliquer en admettant une combinaison entre les ions métalliques et les molécules protoplasmiques. En d'autres termes, les métaux à l'état colloïdal exercent une influence spéciale, catalytique, sur les processus chimiques des échanges, tandis qu'à l'état d'ions, ils produisent des destructions de la substance dissoute, en se combinant avec les molécules du protoplasma.

§ 3. — **Phénomènes de dédoublement, neutralisation, saturation, solubilité, etc.**

En étudiant, dans les pages précédentes, le rôle biologique des substances minérales, nous avons vu que leur action est en rapport avec leurs propriétés catalytiques et électrolytiques, en général étroitement unies. Ces processus, basés sur la décomposition de ces matières minérales par une série de phénomènes plus ou moins complexes, ont pour but de fournir aux cellules les éléments nécessaires à leur activité. A côté de la plante qui assimile l'azote de l'azotate de potassium pour en former les matières albuminoïdes, nous savons que, dans la série animale, les phosphates cèdent aux albumines phosphorées (nucléines, lécithines) le phosphore qui entre dans leur constitution. La gélatine fixe la chaux et les phosphates de chaux, en formant des corps qu'il est impossible de séparer par lavage.

Un autre processus repose sur la saturation d'acides ou de bases, libres dans l'organisme, modifiant ainsi les sécrétions, et permettant à divers ferments d'agir selon les milieux. Ainsi, HCl de l'estomac, libre ou fai-

blement combiné, mais donnant toujours une réaction acide, permet à la pepsine d'agir. A la sortie du pylore, cette acidité est neutralisée par les sels de la bile; les taurocholates ou glycocholates alcalins sont décomposés et donnent un chlorure alcalin; les acides taurocholiques et glycocholiques mis en liberté se combinent aux albuminoïdes non transformés, et ces nouveaux produits, à leur tour, dans le milieu alcalin formé, se déboulent en produits plus simples sous l'influence des ferments du pancréas.

D'autre part, en agissant comme neutralisateurs, les sels peuvent exercer des actions favorables. Ainsi, Zanda (1) a montré que l'adjonction de NaCl à l'injection intraveineuse de HCl diminue la toxicité de cet acide.

Les sels qui sont susceptibles de neutraliser les acides sont eux-mêmes capables de les former par dissociation en présence de l'eau qui imprègne tout l'organisme. Les plasmas inter et intracellulaires sont comparables à des solutions étendues de sels et de matériaux organiques divers, qui se modifient sans cesse suivant les lois qui régissent les pouvoirs osmotiques de chacune de ces substances, d'après la quantité relative des principes qui sont extérieurs et intérieurs aux cellules, la structure des membranes dialysantes, etc. En partie dissociées par la dilution, ces substances tendent à réagir suivant leur nature et leurs proportions, et à former des

(1) ZANDA. *Gior. dell. R. Ac. de Torino*, LXVI, p. 391-401, juin 1903.

combinaisons nouvelles, variables suivant les cas. Par la dilution, la molécule tend à se dédoubler, et c'est ainsi que, dans les cellules des glandes gastriques, HCl doit provenir de la dissociation de KCl, qui, en se diluant, s'est chargé d'une quantité considérable d'énergie. Le calcul indique d'ailleurs ces réactions (1). On sait d'autre part que beaucoup de chlorures se dissocient, au sein de l'eau, en oxychlorures et HCl; que les sulfates et nitrates de Hg, Zn, Bi, se décomposent en sels acides et sels basiques; que le borate d'Ag se dédouble en acide et en base par la dilution et la chaleur modérée, etc. (2), que les phosphates alcalins enfin, celui de soude en particulier, sont presque entièrement dissociés dans les solutions étendues (3).

Ces phénomènes de solubilisation, de dédoublement, de neutralisation des substances minérales sont particulièrement intéressants à étudier en physiologie végétale. Ce sont eux qui régissent les apports nutritifs de la plante; on comprendra aisément l'importance de leur rôle en économie rurale.

Nous avons vu que les principes minéraux, indispensables à la végétation, sont la potasse, la chaux, les produits azotés et l'acide phosphorique. Les phosphates sont surtout des phosphates de chaux; ils peuvent être employés à l'état de phosphate tribasique, insoluble, ou à l'état de phosphates solubles (phosphates mono et bi-

(1) BERTHELOT. *Essai de mécanique chimique*, t. I, p. 482.

(2) BERTHELOT. *C. R. Acad. des sciences*, CIII, p. 249.

(3) BERTHELOT. *C. R. Acad. des sciences*, CXIII, p. 851.

basique). Les phosphates tribasiques seront utilisés surtout dans les terrains acides, dans les prairies par exemple, où l'acide humique abondant favorisera leur dissociation, et donnera lieu à la production de superphosphate, soluble, par conséquent assimilable. Si, en effet, on traite le phosphate tribasique de chaux par un acide tel que SO^4H^2 , le radical acide, perdant un ou deux équivalents Ca, donne lieu à la formation de phosphate de chaux mono ou bibasique (superphosphate) soluble, par conséquent actif, et de sulfate de chaux, qui, sans servir d'engrais à proprement parler, en culture, amende le terrain. Ainsi, dans les terrains calcaires, à réaction alcaline, on n'emploiera pas de phosphate tribasique, insoluble, qui serait sans action, mais des superphosphates qui, solubilisés par l'eau des pluies, seront facilement absorbés par les racines. Au contraire, dans les terrains de défrichement renfermant en quantité de l'acide humique fourni par les détritiques des végétaux, il suffira de mettre dans le sol du phosphate tribasique qui, sous l'influence des acides et de l'eau du sol, sera rendu assimilable; de même, dans les mouillères, les prairies humides, si favorables au développement des joncs, des carex, etc., et où les eaux sont acides, l'emploi du phosphate tribasique activera le développement des trifoliées (vesce, etc.), au détriment des herbes précédentes.

Nous n'insisterons pas ici sur l'importance de l'azote en biologie végétale; mais, de même que tout aliment, il ne peut exercer son rôle si actif dans le développement des plantes, que s'il est assimilable. Or l'assimilation est fonction de la nitrification; celle-ci constitue la

période capitale du cycle de l'azote ; elle se produit, comme on le sait, dans le sol, sous l'influence de micro-organismes déterminés (nitromonas, nitrobacter). Ce processus de nitrification est lent, et en général insuffisant ; aussi, ajoute-t-on en culture des engrais azotés, du sulfate d'ammoniaque, résidu de la fabrication du gaz, et du nitrate de soude du Pérou. Ici encore on se trouve en présence d'une action de dédoublement ; ainsi, le nitrate de soude n'agit pas en tant que nitrate de soude, mais, au contact de la chaux du sol, il est immédiatement transformé en nitrate de chaux, état sous lequel il fournit à la plante les substances qui lui sont nécessaires. D'autre part, les caractères de solubilité des substances minérales ont leur importance, et méritent d'être envisagés : les nitrates, par exemple, sont extrêmement solubles, et en conséquence, seront facilement entraînés par les eaux de pluie ; aussi, les mettra-t-on dans le sol au printemps plutôt qu'en automne, époque où l'on emploiera de préférence les sulfates.

Enfin, à côté des phénomènes d'assimilation et de désassimilation, produits chez les végétaux par les substances minérales en solution, et favorisant leur développement, il faut également tenir compte des faits de pathologie végétale, liés soit aux actions de neutralisation ou de précipitation produites par certains sels, soit à l'action nocive consécutive à leur propre solubilité. En examinant la chlorose produite chez la plante par la pénurie de fer, Mazet (1) a vu que si les plantes, cultivées

(1) MAZET, *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XVIII, décembre 1904.

dans l'eau distillée, conservent leur couleur verte, c'est que le fer y circule librement. Or, chez des plantes riches en fer, cet auteur a pu réaliser la chlorose expérimentalement, en immobilisant le fer apporté par la semence, par des bases alcalines et alcalino-terreuses, telles que le carbonate de K ou de Na, introduites en quantité déterminée. Ainsi, les jeunes plantules ne résistent pas à une alcalinité de 1/10 000, évaluée en NaOH. Cette chlorose provoquée présente, d'ailleurs, une grande analogie avec la chlorose naturelle qui sévit sur les vignes greffées plantées dans des sols trop riches en calcaire, et qui n'est pas due à un manque de fer, mais à un excès de chaux, souvent absorbée en trop grande quantité, à la suite des pluies ; il y a dans ce cas excédent de chaux par rapport au fer.

Ces exemples montrent, en somme, d'une façon bien nette, que sous l'influence de l'eau, les sels se dissocient et donnent des composés différents, variables dans leurs effets physiologiques.

§ 4. — Phénomènes d'excitation cellulaire (assimilation, désassimilation, etc.).

On retrouve l'influence des sels minéraux, non seulement dans les phénomènes d'assimilation, mais encore dans ceux de *désassimilation*. La plupart des produits d'excrétion ou de sécrétion, formés dans nos organes, sont plus ou moins combinés aux sels de K, de Na, de Mg, de Ca. En général, les leucomaïnes extraites par M. A. Gautier sont intimement associées à des sels de Mg ou

du chlorure de potassium ; la cristallisation, la dissolution de ces substances dans l'alcool ne suffisent pas à dédoubler ces combinaisons. D'autre part, lorsqu'on cherche à extraire le glucose des urines de diabétiques, il est toujours souillé par du chlorure de sodium.

D'ailleurs, comme Claude et Villaret (1) l'ont signalé, nous avons, dans nos expériences, remarqué que, chez les sujets en état d'inanition, on voyait, sous l'influence de NaCl, les *éliminations* urinaires augmenter dans des proportions supérieures à celles observées pendant la période d'alimentation normale. Ces éliminations exagérées ont même pu entraîner la mort, peut-être par déshydratation ; les témoins qui avaient reçu des injections d'eau distillée supportaient le jeûne plus favorablement. Chez les animaux minéralisés, et dont la ration alimentaire est diminuée, l'amaigrissement s'accroît et les éliminations sont également exagérées.

Les sels, dans certains cas, semblent favoriser singulièrement les phénomènes d'*excrétion*. Quelques-uns même peuvent solubiliser des produits de déchet de l'organisme et faciliter leur élimination, ainsi, le phosphate de soude, en agissant sur l'acide urique libre ou à l'état de sel, dans tous les cas à l'état insoluble, le transforme en urate acide de soude soluble qui est éliminé par l'urine.

Les modifications observées, sous l'influence des matières minérales, dans les phénomènes de sécrétion, d'excrétion, de désassimilation, comme d'ailleurs d'assi-

(1) CLAUDE et VILLARET. *C. R. Soc. de biol.*, 4 juin 1904, p. 943.

milation, peuvent, en définitive, se ramener à une excitation cellulaire par action catalytique ou électrolytique. C'est ainsi qu'il est permis d'interpréter les expériences de M. Fischer(1) par exemple, qui a étudié les conditions de production et d'inhibition de la glycosurie chez le lapin au moyen des sels. Cet auteur injectait, dans l'intervalle de 15 minutes, dans la veine marginale de l'oreille de lapin ou dans le réseau iliaque, 75 centimètres cubes à 100 centimètres cubes d'une solution de NaCl, NaBr, NaI ou NaNO_3 à 1/6N. La polyurie et la glycosurie commençaient à apparaître deux heures après le début de l'injection et duraient environ huit heures ; la glycosurie, à marche croissante jusqu'à 40 pour 100, était abaissée ou supprimée par addition de 25 centimètres cubes de CaCl_2 en solution 3/8 mol., à 975 centimètres cubes de solution de NaCl 1/6 mol. Ces phénomènes paraissent dus à l'action des sels sur les centres nerveux spécifiques dans la moelle allongée ; en effet, on obtient les mêmes résultats en faisant agir directement les solutions salées sur l'axe nerveux ; il faut toutefois que ces solutions (LiCl , KCl , SrCl_2) soient assez concentrées. On se trouverait donc en présence de phénomènes d'ordre chimique ou physico-chimique, plutôt que de nature osmotique. C'est par un mécanisme analogue qu'agiraient, pour Loeper (2), sur l'intestin les solutions salines purgatives ; il ne s'agirait pas, dans la cir-

(1) M. FISCHER. *Archiv für die gesamte Physiol.*, CIX, 1-25, 1905.

(2) M. LOEPER. *C. R. Soc. de biol.*, 24 juin, p. 1058.

constance, d'une action de concentration moléculaire, puisque les solutions salines parviennent dans l'intestin à un titre voisin de l'isotonie, sinon isotonique. En effet, comme l'ont montré P. Carnot et Chassevant (1), les solutions salines, introduites dans l'estomac, tendent à se mettre en équilibre osmotique, et le réflexe d'ouverture et de fermeture du pylore serait en rapport avec la concentration moléculaire des liquides.

Il faut, outre le coefficient de résorption, considérer l'action excitante exercée sur les cellules intestinales par certains sels (sulfate de Mg, de Na), moindre avec NaCl, et se traduisant par une leucocytose polynucléaire légère et une réaction lymphoïde des plus nettes.

Cette excitation cellulaire, complexe de phénomènes physico-chimiques nombreux, dont il est difficile de séparer les rôles (dédoublément, neutralisation, etc., par électrolyse, osmose), a été invoquée dans le mécanisme de l'action des solutions salines purgatives sur la cellule intestinale; elle peut vraisemblablement être appliquée à ce qu'on observe au niveau de la cellule rénale sous l'influence des diurétiques, ou au niveau de la cellule hépatique, en présence des cholagogues. Enfin, on sait que les matières minérales favorisent singulièrement la conductibilité nerveuse. Leur présence, d'autre part, selon Théry, faciliterait le passage des rayons X à travers les tissus.

Nous pouvons également rapprocher des travaux pré-

(1) CARNOT et CHASSEVANT. *C. R. Soc. de biol.*, LVIII, p. 173-176, 28 janvier 1905.

cédents, relatifs à l'action excitatrice complexe, exercée par les éléments minéraux, les recherches expérimentales que nous avons poursuivies avec MM. Charrin et Goupil, relativement à l'influence de la minéralisation sur l'élimination des sucres.

Expérience. — On prépare deux solutions concentrées de glucose [glucose : 100, eau distillée : 150 (solution I); et glucose : 100, sol. de NaCl à 16 pour 1000 : 150 (solution II)]. On prend un lot de six lapins, de poids à peu près identique, qui reçoivent la nourriture ordinaire pendant une semaine. Au bout de ce temps, deux des lapins *a* et *b* sont soumis l'un au régime déchloruré, l'autre au régime chloruré pendant quinze jours, le premier recevant en plus 10 centimètres cubes d'eau distillée en injection sous-cutanée, tous les quatre jours, soit quatre injections; le second recevant de l'eau salée à 16 pour 1000, dans les mêmes conditions. On cesse les injections à la fin de la deuxième semaine, tout en laissant les animaux au même régime. Six jours après, on leur injecte dans la veine marginale de l'oreille, à l'un, 30 centimètres cubes de la solution de glucose dans l'eau distillée (sol. I), à l'autre, la même quantité de la solution de glucose dans l'eau salée à 16 pour 1000 (sol. II). En même temps, on injecte les quatre sujets restants, soumis jusque-là à un régime ordinaire : un lapin *c* reçoit 30 centimètres cubes de la solution I dans la veine marginale de l'oreille; un lapin *d* reçoit, dans les mêmes conditions, 30 centimètres cubes de la solution II; enfin les deux animaux *e* et *f* reçoivent, sous la peau, la même quantité de la solution de glucose dans l'eau distillée pour l'un, dans l'eau salée à 16 pour 1000 pour l'autre. On examine les urines une heure après ces injections, puis de huit en huit heures, et l'on remarque — qu'il s'agisse des sujets soumis depuis longtemps à un régime spécial minéralisé ou non, ou des sujets normaux mis immédiatement en expérience, — que ce sont ceux qui ont été minéralisés qui éliminent le plus rapidement leur glucose. Citons, comme

exemple, les résultats d'une expérience, commencée le 28 novembre 1905. Le 29 au soir, le lapin *f* (injection sous-cutanée de sol. II) ne présente plus de glucose dans les urines. Le 30, celui-ci a disparu dans les urines de *d* (injection intraveineuse de sol. II). On n'en trouve plus également, le 29, dans le contenu vésical du lapin *b* (soumis depuis un certain temps au régime minéralisé, puis injecté dans les veines avec sol. II). Au contraire, le sucre ne disparaît définitivement que le 30 novembre chez le lapin *e*, et le 1^{er} décembre, chez les sujets *a* et *c*, qui reçoivent soit dans la veine marginale de l'oreille, soit sous la peau, l'injection de la solution I. (solution de glucose dans l'eau distillée).

Nous voyons, par cette expérience, que les matières minérales facilitent l'élimination du sucre. Ces faits qu'on peut rapprocher de ceux observés par M. Fischer montrent l'influence que ces éléments peuvent exercer dans certaines maladies, en particulier, le diabète; en excitant la cellule, en provoquant des actions osmotiques, elles déterminent un appel d'eau, facilitent la dilution, et favorisent la diurèse; encore faut-il tenir compte du phénomène de la sélection rénale, que Lamy et Mayer (1) ont cherché à élucider, et des variations de la perméabilité de la cellule rénale, suivant le moment, vis-à-vis de telle ou telle substance.

On voit combien est considérable le rôle joué par les substances minérales dans les phénomènes multiples de la biologie cellulaire; et, dans ce complexe physiologique, les questions de qualité et de quantité tiennent

(1) LAMY et MAYER. Exp. sur la sélection rénale. *C. R. Soc. de biol.*, p. 192, 22 juillet 1905.

une place importante. Certains éléments conviennent plus particulièrement à différents tissus ; nous avons vu que si les sels de potassium sont plus favorables aux végétaux, ceux de sodium le sont davantage aux animaux, et, parmi ces sels, tandis que les uns, comme le chlorure de sodium, sont inoffensifs à des doses de quelques grammes, d'autres, comme le métavanadate de sodium(1), à la dose de 1 à 5 milligrammes par jour chez le lapin, empêchent l'assimilation et s'accumulant dans l'organisme, ont une action fâcheuse sur la désassimilation des substances protéiques. Enfin, comme nous l'étudierons en détail au chapitre suivant, un même sel, bénin à dose moyenne, indispensable même, comme le chlorure de sodium, peut, suivant les variations de sa concentration au sein de l'organisme, occasionner les troubles les plus graves.

Si l'on considère en effet que les éléments minéraux agissent, au point de vue physique, en favorisant les déplacements moléculaires d'une cellule à l'autre, au point de vue chimique, en stimulant la destruction progressive de la matière organique, on s'explique aisément comment l'élimination exagérée de ces éléments dans la dyscrasie acide peut amener des modifications dans la vie cellulaire. Certains troubles ont été décrits par Desgrez(2) comme caractéristiques de cette dyscrasie, et les altérations histologiques des tissus étudiées en même

(1) CONTO-JARDINE. *C. R. Soc. de biol.*, LVIII, 364-365, 25 février 1905.

(2) DESGREZ et M^{lle} GUENDE. *C. R. Soc. de biol.*, 3 juin 1905.

temps par d'autres auteurs (1). La méthode expérimentale apporte ainsi une nouvelle confirmation des doctrines de M. Bouchard, qui a depuis longtemps mis en lumière les relations chimiques existant entre les troubles de la nutrition produits par la diathèse acide et la disparition des éléments minéraux de l'organisme.

§ 5. — Les phénomènes osmotiques. Influence morphologique.

La plupart des phénomènes, dépendant de la présence active des substances minérales, engendrent un mouvement se manifestant par des actions attractives et répulsives au sein des molécules ; la force de diffusion d'un sel dissous dans un liquide est la conséquence de l'attraction réciproque des particules de l'eau et du sel dissous, et constitue la pression osmotique. En raison des liens qui unissent cette pression dans les cellules à la concentration moléculaire des humeurs, en raison aussi de la facile dialysabilité des sels, c'est-à-dire de leur petitesse moléculaire relative, en comparaison des molécules organiques, et en particulier des molécules albuminoïdes des plasmas, les sels agissent comme éléments de compensation. Partout où, dans les cellules, il se produit un vide, un écart d'équilibre moléculaire, les sels et en particulier NaCl, capables même de s'ioniser afin de faciliter le retour à l'équilibre osmotique, traversent les membranes de la cellule et rétablissent cet équilibre. Ce vide moléculaire étant l'expression d'un ralentissement

(1) CHARRIN et LE PLAY. *C. R. de la Soc. anatomique*, mars 1905.

tissement d'activité du plasma ou de la cellule, on peut dire comme l'a proposé Winter (1) que l'activité fonctionnelle d'un organe est, pour une concentration moléculaire donnée, inversement proportionnelle à la quantité de sels solubles et en particulier de NaCl, ce corps étant le plus répandu dans l'économie. Ainsi, dans les phénomènes osmotiques, il y a toujours production de deux courants inverses d'exosmose et d'endosmose, dont l'intensité n'est pas forcément égale. Ces courants sont en rapport intime avec les phénomènes d'assimilation et de désassimilation, par conséquent avec la vie de la cellule ; ils assurent la fixité de sa composition chimique, et le maintien de sa forme, qui dépend non seulement des mouvements moléculaires intramoléculaires, mais aussi, en majeure partie, des mouvements moléculaires d'échange entretenus par les réactions chimiques inter et intraprotoplasmiques.

Or, la notion de forme, au point de vue de la biologie générale, a une importance capitale ; elle est en rapport, non seulement avec l'aspect, mais encore avec la notion de surface. Celle-ci est fondamentale : la surface, en effet, gouverne le rayonnement, la perte de chaleur ; or, l'incitation au travail, à la production de chaleur est gouvernée par les pertes, et la vie normale n'existe que si la thermogénèse est réglée. Les déperditions seront fonction des variations de la surface, et tout élément capable de modifier celle-ci gouvernera les échanges,

(1) WINTER. *C. R. Soc. de biol.*, 27 juin 1896.

par conséquent les pertes : tant valent les pertes, tant vaut le métabolisme, tant valent les échanges. Ainsi, les matières minérales, par les variations morphologiques qu'elles provoquent, agissent directement sur la vie cellulaire. Les modifications molaires observées s'appliquent aux éléments constitutifs de la cellule ; autour des sphéroplastes, ont lieu les mêmes courants, et, de même qu'en chimie on voit des corps isomères, possédant la même constitution élémentaire, présenter, sous des influences indéterminées, des propriétés différentes, de même, grâce aux matières minérales, les caractères des particules constitutives de la cellule, liées à son architecture, peuvent subir des modifications subordonnées à l'action de ces éléments.

CHAPITRE III

CONSIDÉRATIONS PHYSIOLOGIQUES SUR LA RÉGULATION DE LA CONCENTRATION DES MILIEUX DE L'ORGANISME EN ÉLÉ- MENTS MINÉRAUX.

§ 1. — Régulation à l'état physiologique.

A l'état normal, malgré le grand nombre de causes, telles que l'alimentation, la transpiration, la respiration, les excrétions, capables de modifier la concentration moléculaire, c'est-à-dire la teneur des milieux de l'organisme en molécules disjointes, celle-ci, exprimée par le point de congélation Δ , reste fixe. Mais la concentration en molécules totales dans les milieux de l'organisme n'est pas la seule condition dont le maintien soit utile pour le bon fonctionnement des organes ; il faut de plus qu'il n'y ait pas d'écarts trop considérables dans la proportion relative des diverses molécules. Là encore, interviennent, comme l'ont montré Achard et Gaillard (1), les substances minérales, et en particulier, le chlorure de sodium, qui agit alors non seulement pour rétablir l'équilibre physique, mais aussi l'équilibre chimique. En effet, les modifications humorales, résultant de l'introduction en

(1) ACHARD et GAILLARD. *C. R. Soc. de biol.*, 24 octobre 1903, p. 1189.

un point de l'organisme d'une solution hypertonique, provoquent à ce niveau un afflux de chlorures et une rétention plus ou moins prolongée de ces sels, sans que le corps qui l'a provoqué soit lui-même retenu. C'est là un exemple de rétention de chlorures survenant par le simple jeu des forces osmotiques, sans qu'aucun trouble ait été apporté aux fonctions des émonctoires ni à la circulation générale, et sans qu'aucun supplément de chlorure ait été introduit dans l'organisme. On voit que la rétention est d'autant plus forte que le nombre des molécules injectées est plus grand, qu'on se serve d'une solution plus concentrée ou d'une quantité plus grande de solution.

La qualité de l'élément minéral utilisé, sa nature chimique occupe, comme l'ont montré Carnot et Amet (1), une place importante dans l'action des solutions salines au sein de l'économie. Les différences observées tiennent en effet à la vitesse d'équilibration réglée par les phénomènes osmotiques, et à la vitesse de diffusion, en relation avec la grandeur moléculaire des sels. Ainsi les sels de Mg provoquent un afflux de liquide intestinal plus grand que ne l'exigent les simples lois de l'osmose : l'intestin réagit pour se protéger contre leur toxicité et contre leur osmo-nocivité. Les modifications de la muqueuse sont proportionnelles à la concentration des liquides, surtout au niveau des cellules en contact avec les solutions salines.

Pour des corps différents, à nombre égal de molécules,

(1) CARNOT et AMET. *C. R. Soc. de biol.*, 24 juin 1905, p. 1073.

ce sont les plus grosses qui déterminent la rétention la plus forte. MM. Achard et Gaillard ont ainsi constaté que KCl, injecté en solution concentrée, provoque l'afflux de NaCl, de même LiCl, dont pourtant les molécules sont plus petites que NaCl. Les autres chlorures ne paraissent pas susceptibles de se substituer à NaCl pour remplir ce rôle régulateur, qui semble être en rapport avec les qualités physiques, la diffusibilité et l'abondance de ce sel.

Cette question de régulation, encore imparfaitement définie, est particulièrement intéressante à étudier chez l'anguille, qui, à une certaine époque, comme on le sait, disparaît des rivières, sans qu'on ait jamais pu toutefois la retrouver dans la mer. Le degré de concentration saline du milieu vital de l'anguille (1), exprimé en NaCl est de 6,6 pour 1 000 dans l'eau douce, de 9,19 pour 1 000 dans l'eau de mer, en moyenne. Le degré de concentration saline moyen des poissons téléostéens d'eau douce est de 7^{gr},15 pour 1 000; celui des téléostéens marins, de 10^{gr},72 pour 1 000; il est par conséquent voisin pour l'anguille d'eau douce et le poisson téléostéen d'eau douce, et pour l'anguille de mer et le poisson téléostéen d'eau de mer. Les échanges de l'anguille avec le milieu extérieur ne se font que dans des proportions définies et montrent que la concentration saline des poissons d'eau douce est celle de leurs ancêtres marins, mais simplement affaiblie par l'influence du milieu désalé qu'est l'eau

(1) QUINTON. *C. R. Soc. de biol.*, 26 novembre 1904, p. 470.

douce. Les vertébrés ont un pouvoir qui leur est propre de maintenir à peu près invariable, en face des agents qui pourraient tendre à le modifier, le degré spécifique de leur concentration saline; ce fait, joint à la faculté que possède l'anguille de passer naturellement des eaux douces aux eaux marines et réciproquement, pouvait laisser croire que cet organisme n'était pas le siège de phénomènes osmotiques importants, de changements profonds dans le degré de sa concentration saline intérieure; il n'en est rien: l'anguille, portée brusquement ou progressivement de l'eau de mer dans l'eau douce, augmente de poids par absorption d'eau, et dilue son milieu vital dans des proportions imprévues, que l'on respecte ou non la couche externe de mucus qui enduit l'animal.

La régulation des humeurs est d'ailleurs complexe et semble influencée par des actions nerveuses agissant sur les phénomènes osmotiques eux-mêmes. Il résulte des recherches d'Achard et Gaillard (1) que certaines lésions du névraxe, et certains anesthésiques l'impresionnant, sont susceptibles de modifier le phénomène de la régulation des humeurs et d'apporter une gêne au rétablissement de l'équilibre osmotique et salin.

En somme, grâce à l'abondance et à la petitesse de leurs molécules, si remarquable en ce qui concerne NaCl, à leur solubilité, qui permettent leur diffusion rapide dans l'économie pour assurer l'équilibre physico-chimique de la cellule, grâce à leur inaltérabilité qui assure le maintien de leurs propriétés, leur rôle de substance

(1) ACHARD et GAILLARD. *C. R. Soc. de biol.*, 12 novembre 1904.

indifférente permet aux matières minérales, de par leur présence constante, d'intervenir à chaque moment dans les actes si complexes de la biologie cellulaire. Comme tout corps dissous, par les phénomènes osmotiques qu'ils provoquent, ils sont générateurs d'énergie, se manifestant non seulement par des mouvements molaires, mais encore par des phénomènes intramolaires, des réactions moléculaires, ioniennes, qui sont l'essence même de la vie.

A cet égard, les matières minérales occupent une place à part parmi les substances qui entrent dans la composition de l'organisme normal, substances qui, comme le sucre, l'albumine, génératrices d'énergie chimique, ne peuvent être utilisées qu'après transformation en des produits divers, les uns utiles, les autres inutiles, déchets parfois nuisibles.

§ 2. — Influences pathologiques.

On voit, par les considérations précédentes, l'importance considérable des actions osmotiques. Si un plasma contient beaucoup de matières minérales, du chlorure de sodium par exemple, l'eau de la cellule sera attirée dans le plasma, afin d'établir l'équilibre humoral inter et intracellulaire, entraînant ainsi un perpétuel changement dans les propriétés physiques de la cellule, et dans sa constitution chimique : c'est l'expérience de de Vriès.

Ainsi, deux solutions de concentration moléculaire inégale, c'est-à-dire n'ayant pas pour l'unité de volume

du dissolvant un nombre égal de molécules, pourront être le siège de phénomènes osmotiques au travers d'une membrane semi-perméable, à condition qu'elles soient miscibles entre elles; l'équilibre ou isotonicité s'établira finalement entre la solution la plus concentrée ou hypertonique et la solution hypotonique, par attraction du dissolvant qui diluera le milieu le plus concentré. Ce qui s'observe pour la cellule végétale peut s'appliquer à l'organe : si on emprisonne le foie dans un liquide, en faisant varier la concentration de celui-ci, les variations de forme et de volume de l'organe seront fonction de cette concentration. De même, les modifications de la teneur du sang et de la lymphe en éléments minéraux agiront sur le volume de l'œil, et cette recherche peut être utilisée dans l'étiologie du glaucome (1).

C'est par ces phénomènes physiques que NaCl agit sur la pression artérielle. Comme l'ont bien montré les recherches de Laufer et celles de Ambard et Beaujard (2), la pression artérielle est accrue par l'absorption d'une certaine quantité de sel, particulièrement chez les artérioscléreux, la rétention des chlorures est en rapport avec les fortes tensions; celles-ci tombent avec l'élimination massive des chlorures. D'ailleurs, suivant Achard et Paiseau, cette action de NaCl n'est pas spécifique; c'est ainsi qu'après l'ingestion d'une certaine dose d'urée

(1) CANTONNET. Thèse, Paris, 1905.

(2) AMBARD et BEAUJARD. Hypertension art. et rétention chlorurée. *C. R. Soc. de biol.*, 20 février 1904, p. 3175. — Causes de l'hypertension art. *Arch. gén. de méd.*, 1904, p. 520.

chez des sujets qui l'éliminaient mal, ces auteurs ont constaté une élévation plus ou moins passagère de la pression artérielle. Quoi qu'il en soit, dans les conditions de la clinique, NaCl, plus que toute autre substance normale, est apte à l'influencer. L'imperméabilité rénale, qui retient ce sel, fait que l'eau reste à l'intérieur des tissus ; le bilan de l'entrée et de la sortie de l'eau, réglé en grande partie par les variations de la chloruration comme l'ont montré de nombreux auteurs, Hallion et Carrion (1), Achard (2), Loeper (3), Widal et Javal (4), éclaire ainsi la pathogénie de l'œdème ; les molécules chlorurées s'entassent dans le sang qu'elles altèrent ; celui-ci pour recouvrer sa composition normale s'en décharge dans les tissus et dans la circulation lymphatique qui se dilue ; cette augmentation de volume, qui n'est autre que l'œdème, est d'abord inappréciable (préœdème de Widal et Javal), s'accroît peu à peu, envahissant même les cavités séreuses, péritoine, plèvre, etc., ou d'autres, cavités oculaires (Cantonnet) (6) ou labyrinthiques. L'eau fixe le sel comme le sel fixe l'eau ; la rétention des chlorures dans les tissus entraînera nécessairement l'hydratation. Tous ces phénomènes sont en

(1) HALLION et CARRION. *C. R. Soc. de biol.*, 25 février 1899.

(2) ACHARD. V. *Rôle du sel en pathologie*. Masson, 1904, et *C. R. de la Soc. de biol.*, 1901-1902. — *Presse méd.*, 11 septembre 1901. — *Les nouveaux procédés d'exploration clinique*. Paris, Masson, 1903.

(3) LOEPER. Thèse, Paris, 1902.

(4) WIDAL et JAVAL. *C. R. Soc. de biol.*, 1903-1904.

(5) R. MARIE. Rétention des chlorures et œdème. *C. R. Soc. biol.*, 14 novembre 1903.

(6) CANTONNET. Thèse, Paris, 1905.

réalité plus complexes, et les conditions de la rétention sont presque toujours fonction de l'imperfection dans les suppléances qui doit être rattachée à un mauvais état des vaisseaux (artério-sclérose surtout), ou des organes (cœur, foie, reins, etc.). Cette étude a, d'ailleurs, fait l'objet de travaux spéciaux et fort nombreux, tant en France qu'en Allemagne et en Italie. Pour la bibliographie française, nous renvoyons aux communications faites par nombre d'auteurs, particulièrement Achard, Widal et leurs élèves, à la Société de biologie, dans ces dernières années, et aux thèses faites sous leur inspiration, notamment celles de Loeper (1903), Laubry (1903), Digne (1905), Cantonnet (1905), Ambard (1905).

L'importance des matières minérales dans ces réactions osmotiques est en rapport non seulement avec ces phénomènes de rétention, d'hydratation, mais surtout avec le rôle qu'elles jouent dans la déshydratation cellulaire ; or, personne n'ignore l'importance de l'eau au point de vue de la vitalité de la cellule ; il suffit pour s'en convaincre de voir ce qui se passe chez les végétaux. Par ces actions osmotiques, les matières minérales tiennent sous leur dépendance les phénomènes physiques et chimiques de la biologie cellulaire ; elles règlent le métabolisme qui préside aux échanges. La valeur des diastases étant en grande partie tributaire de leur valeur en eau, on comprendra aisément les modifications importantes consécutives à sa disparition ; ce qui se passe en pathologie chez les diabétiques vient à l'appui de ces faits : à l'auto-intoxication s'ajoute la déshydratation.

Dans ces phénomènes de déshydratation, deux faits

sont à considérer; d'une part, la déshydratation en elle-même qui altère la fonction de la cellule, et d'autre part, les troubles chimiques consécutifs qui lèsent la structure de cette cellule. On peut, dans cet ordre d'idées, étudier comme l'ont fait MM. Achard, Gaillard et Paiseau (1) l'influence de la pression osmotique sur les rapports d'élimination de certaines substances par l'urine; se servant de solutions hypertoniques et hypotoniques, ils ont remarqué, outre des altérations cellulaires, des modifications fonctionnelles, portant sur la quantité des substances éliminées, diminuées avec les solutions hypotoniques.

Ces phénomènes d'exosmose et d'endosmose, que régissent les matières minérales, peuvent ainsi amener certaines substances à entrer dans la cellule ou à en sortir. Les faits permettent d'interpréter les résultats obtenus par certaines méthodes, en particulier, le procédé que Bier a imaginé pour traiter certaines affections siégeant au niveau des membres, comme les ulcères variqueux. Ce procédé consiste à retenir dans un territoire limité, où siègent les lésions, du sérum sanguin : on s'oppose au retour du sang veineux sans toutefois supprimer la circulation artérielle. Cette action d'un milieu liquide, minéralisé, surtout en NaCl, a donné des résultats satisfaisants, en cas de troubles trophiques, par exemple, ou d'action antitoxique. C'est en effet à cet ordre de faits que peuvent être rattachées les expériences de Charrin, relatives à la disparition ou à la neutralisation

(1) ACHARD, GAILLARD et PAISSEAU. *C. R. Soc. de biol.*, 6 mai 1905, p. 746

des toxines introduites dans les plasmas inter-musculaires des membres, préalablement liés près de la base. La suppression de la ligature, au bout d'un certain nombre d'heures, n'entraîne pas d'accidents toxiques, alors qu'une injection des mêmes produits, pratiquée dans le même laps de temps, au même point, détermine la mort rapide du sujet. — Ainsi, sous l'influence des matières minérales, on remarque une véritable suractivité cellulaire, un accroissement des propriétés bactéricides des humeurs, un développement plus marqué des macrophages, phénomènes qui n'existent pas lorsqu'on injecte de l'eau distillée au niveau de ces tissus. En somme, grâce aux éléments minéraux, les unités histologiques acquièrent des propriétés nouvelles qui les anoblissent. — On peut, comme nous l'avons fait, et comme nous le verrons plus loin, en multipliant les milieux de concentration différente, étudier les variations de fixation et de dislocation de la papaïne d'une part et de la fibrine ou du bacille subtil, d'autre part. Lorsqu'on veut expliquer qu'une diastase se libère de la cellule, on admet qu'il se produit une sécrétion ou une dislocation de la cellule ; nous pensons que l'on se trouve en présence d'un phénomène d'ordre purement physique, entraîné par la présence même des substances minérales, dont dépendent les phénomènes électrolytiques et osmotiques, de même que la coagulation est provoquée par le fibrin-ferment en présence des sels de chaux.

En résumé, ces forces attractives et répulsives auxquelles sont soumises les molécules au sein des solu-

tions, et qui tiennent sous leur dépendance la plupart des phénomènes vitaux, sont vraisemblablement un des facteurs les plus importants dans la formation et le développement des êtres vivants. « La pression osmotique, dit Van'tHoff, est un facteur fondamental dans les diverses fonctions vitales des animaux et des végétaux. D'après Vriès, c'est elle qui règle la croissance des plantes; selon Massart, elle gouverne la vie des germes pathogènes. » C'est en utilisant ces attractions et répulsions moléculaires, que Leduc a pu créer ces figures particulières qui rappellent les cellules des êtres vivants, et dont quelques-unes réalisent avec une extraordinaire précision les divers stades de la karyokinèse. En variant ses mélanges (solution de nitrate de potasse avec cristal de même nom et gouttes de sang; même solution et gouttes d'encre de Chine), il a pu mettre en présence des particules qui s'attirent ou se repoussent, comme les atomes électriques. Dans le même ordre d'idées, Béliard (1) étudia l'influence de la dilution sur les phénomènes de précipitation des matières minérales. De même, Raphaël Dubois (2), plaçant des granulations de chlorure de baryum à la surface de bouillon gélatineux, a remarqué qu'elles s'accroissent à la façon de cellules vivantes, puis se segmentent et présentent l'aspect de morula.

Sans élever ces éléments, considérés comme inertes à la dignité de substance vivante, on voit par la complexité de leur rôle en biologie, quelle part considérable les

(1) BÉLIARD. Th. méd. Paris, 1903.

(2) Raphaël DUBOIS. Sur la cytogenèse des matières minérales. *C. R. Soc. de biol.*, 14 mai 1904, p. 805.

matières minérales prennent dans la genèse des phénomènes vitaux. Par les énergies qu'elles développent, par les lois mystérieuses qui régissent ces énergies, elles paraissent douées de propriétés essentiellement vitales.

En résumé, les dissociations moléculaires qui sont à la base de toutes les réactions chimiques ne sont autres que des réactions électriques, puisqu'elles se ramènent à des actions ioniennes, c'est-à-dire à des actions électrolytiques, manifestation de l'énergie intra-atomique ; comme, d'autre part, sans matière minérale, il n'y a pas d'électrolytes, on conçoit l'importance considérable que jouent en biologie ces éléments minéraux puisqu'ils tiennent sous leur dépendance toutes les forces moléculaires, cohésion, affinité, etc., forces qui régissent non seulement la forme, mais encore la constitution elle-même, partant la nutrition, et par conséquent la vie de la cellule.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DES VARIATIONS DE LA MINÉRALISATION

CHAPITRE PREMIER

TROUBLES CONSÉCUTIFS AUX VARIATIONS DE LA MINÉRALISATION A L'ÉTAT NORMAL

Une série d'expériences nous a permis d'établir, qu'introduites en très petite quantité durant des semaines et des mois, les matières minérales provoquent dans l'économie des modifications en grande partie favorables.

Nous avons ensuite, en nous basant sur des faits chimiques, physico-chimiques, physiques et physiologiques, cherché à montrer le rôle considérable dévolu en biologie aux matières minérales, à l'état normal. La complexité des phénomènes est manifeste ; elle apparaît à mesure qu'on fait varier les conditions expérimentales.

Si, en effet, au lieu d'introduire les substances minérales d'une façon méthodique et rationnelle, on les injecte à doses anormales dans les tissus, ou si on les fait absorber par le tube digestif dans des proportions trop élevées, on constate avec Stokwis, Lévy, Castaigne et Rathery, des altérations dégénératrices des cellules, des

organes glandulaires et particulièrement du rein chez les animaux.

Les recherches d'Achard et Loeper ont également montré que les solutions salines hypertoniques entraînent des lésions rapides et parfois très prononcées des éléments cellulaires.

Ces faits expérimentaux peuvent être rapprochés de certaines observations cliniques. Torindo rapporte deux cas de néphrite dont un mortel, chez des enfants primitivement sains, mais ayant fait un usage immodéré et prolongé de sel de cuisine.

On comprendra, non seulement par les lésions cellulaires observées, mais encore par les troubles vitaux, par les modifications biologiques entraînées au niveau de la cellule, comment la minéralisation intensive, défavorable par elle-même, peut, dans certains cas, comme nous le verrons, faciliter singulièrement les processus infectieux et les actions toxiques.

Avant d'examiner le rôle des matières minérales dans ces dernières conditions, nous avons étudié l'influence de la déminéralisation ou de la minéralisation exagérée sur des organismes normaux, soumis au jeûne ou à un régime normal.

Expérience I. — Les animaux (cobayes ou lapins), de poids à peu près identiques, sont divisés en deux lots semblables et soumis à un même régime ordinaire (son et carottes) pendant quelques jours (six à sept jours). L'analyse des urines montre, après une semaine de ce régime, qu'au point de vue de la nutrition ces deux groupes sont comparables. Les coefficients azoturiques

différent à peine $\left(\frac{AzU}{AzT} = 0,83 \text{ à } 0,86\right)$. A ce moment, on supprime tout aliment solide ; à chaque cobaye du premier de ces groupes (groupe A), on injecte sous la peau, par 100 grammes de poids, 1 centimètre cube d'une solution aqueuse de sels, contenant : NaCl, 10 pour 1 000 + PO^4Na^2H , 8 pour 1 000. — Chacun des cobayes du second groupe (groupe B) reçoit également, par voie sous-cutanée et pour 100 grammes de poids, 1 centimètre cube d'eau soigneusement distillée, purgée, comme le prouvent les réactifs, de ses principes minéraux.

Dans ces conditions, la mort ne tarde pas à survenir ; il est rare que la résistance dépasse quatre à six jours. Ce sont ordinairement les animaux privés de matières minérales qui succombent les premiers ; cette règle n'a d'ailleurs rien d'absolu. Les amaigrissements l'emportent, tantôt d'un côté, tantôt de l'autre ; cependant, les moyennes portant sur huit sujets (quatre de chaque catégorie), et sur trois journées de diète hydrique, minéralisée et non minéralisée, indiquent que, dans l'ensemble, un animal recevant uniquement de l'eau distillée, maigrit davantage, de 14 grammes en plus environ. Chez ces cobayes du groupe B, la température, après deux ou quatre jours de ces injections, est inférieure de $0^{\circ},2$ à $0^{\circ},5$. Le volume des urines fléchit aussi, mais plus irrégulièrement, et le rapport $\frac{AzU}{AzT}$ oscille aux environs de 0,77 à 0,80, tandis que chez les sujets minéralisés il se maintient entre 0,82 et 0,85.

Néanmoins, comme on le voit, les différences sont faibles, variables ; on les rend encore plus minimales en faisant boire les cobayes, ou mieux en soumettant les

animaux du groupe B à une alimentation constituée par des aliments déchlorurés, ou aussi déchlorurés que possible, pendant qu'on donne une alimentation chlorurée à ceux de l'autre groupe. Dans ces conditions, la durée des expériences augmente.

Expérience II. — On soumet les deux groupes d'animaux A et B à un même régime ordinaire pendant une semaine. Au bout de ce temps, l'un des groupes, A, est nourri avec les aliments ordinaires, légèrement salés (pain ordinaire, dosant $0^{\text{gr}},894$ pour 100 NaCl, feuilles de choux contenant $0^{\text{gr}},354$ pour 100 NaCl); en même temps, tous les deux ou trois jours, suivant les expériences, ils sont soumis aux injections d'eau distillée minéralisée [NaCl 16 pour 1000, ou NaCl 20 pour 1000, ou $\left\{ \begin{array}{l} \text{NaCl 10 pour 1000} \\ \text{PO}^4\text{Na}^2\text{H 8 pour 1000} \end{array} \right.$ suivant les expériences].

L'autre groupe mange une nourriture autant que possible dépourvue de sels (pain déchloruré, contenant $0^{\text{gr}},157$ pour 100 NaCl, feuilles de carottes, dosant $0,096$ pour 100 NaCl, son, $0,181$ pour 100 NaCl).

Au bout d'une période variant entre 8 et 15 jours, les animaux commencent à succomber. Les déchlorurés meurent les premiers, et assez rapidement; les animaux minéralisés sont beaucoup plus résistants. Tandis que les premiers, au bout de quatre à cinq jours, commencent à maigrir d'une façon marquée, les seconds perdent peu de poids. A leur mort, les déchlorurés présentent un sang très fluide, hémolysé, les globules sont pâles et souvent déformés; la coagulation est retardée.

L'étude anatomique des organes des animaux des deux

groupes révèle d'intéressantes modifications. Chez les sujets déminéralisés, on remarque, au niveau du foie et du rein, des altérations caractéristiques : les cellules en général sont gonflées, boursoufflées ; les lésions semblent atteindre le protoplasma plus que le noyau. La substance protoplasmique est claire et mucoïde.

Au niveau du rein, la substance corticale présente, d'une façon à peu près uniforme, les caractères pathologiques suivants : les tubes contournés n'ont pas de lumière appréciable ; leur cavité ainsi que celle des anses de Henle est remplie en plusieurs points de débris protoplasmiques qui se confondent avec le contour des cellules adjacentes ; les noyaux prennent mal les colorants, mais sont en général peu altérés. L'épithélium des tubes excréteurs est plus résistant que celui des tubes sécréteurs.

Les cellules du foie offrent les altérations générales précitées ; les systèmes trabéculaires sont assez bien conservés.

Chez les sujets soumis à un régime hyperminéralisé, avec injections de solution hypertonique, les cellules des glandes rénale et hépatique sont plus ratatinées ; leur noyau, souvent altéré, est fréquemment karyolysé. Les tubes contournés du rein présentent en général une lumière centrale assez large ; les cellules qui la bordent sont ordinairement bien limitées ; elles paraissent tassées contre la paroi ; elles présentent des granulations protoplasmiques très apparentes et leur noyau prend bien les colorants. En certains points, particulièrement au niveau des tubuli et des anses ascendantes de Henle,

les contours cellulaires ont disparu et les noyaux agminés sont entraînés dans la lumière des conduits.

Les cellules hépatiques sont plus petites, ratatinées, laissant entre elles des espaces intermoléculaires plus étendus.

Chez les animaux ayant jeûné, les lésions précédentes sont plus accentuées ; on observe particulièrement des altérations nucléaires caractérisées par une karyolyse intense et sous la dépendance du processus général de cytolysé dont ces cellules sont le siège.

En somme, ces altérations, qui peuvent être rapprochées de celles obtenues *in vitro* par Castaigne et Rathery, dépendent surtout de la différence de concentration des milieux. Les lois de l'osmose, en effet, permettent d'expliquer les lésions de dégénération protoplasmique et nucléaire que l'on observe particulièrement au sein des cellules des glandes, dont le fonctionnement normal assure l'équilibre physiologique de l'organisme. Les modifications anatomiques cellulaires, observées particulièrement au niveau des tissus, de nature épithéliale surtout, si sensibles à la déséquilibration osmotique, expliqueraient, pour Cesaris Demel, les formes pseudo-parasitaires décrites dans les tumeurs à la suite des dégénérations vacuolaires nucléaires et dues, pour cet auteur, à la présence de liquides toxiques d'une concentration moléculaire élevée, circulant dans les interstices du tissu néoplasique.

D'une façon générale, le dosage des chlorures dans le foie montre des différences importantes chez les animaux soumis aux régimes chloruré et déchloruré, et

recevant, les premiers, des injections de sérum hypertonique à 16 pour 1 000, les seconds, des injections d'eau distillée, tous les quatre jours, pendant quinze jours, puis sacrifiés après huit jours de repos.

Voici, par exemple, les résultats des dosages de chlorures dans le foie frais de lapins de 1 800 grammes à 2 000 grammes :

Lapin *a*, soumis au régime chloruré : $\text{NaCl} = 0,561$ pour 100.

Lapin *b*, soumis au régime déchloruré : $\text{NaCl} = 0,344$ pour 100.

Nous avons dans quelques séries de recherches, multiplié les groupes d'animaux soumis au régime minéralisé, en modifiant le taux de la minéralisation ; à côté d'un groupe déchloruré, nous en avons mis trois au régime chloruré et recevant respectivement en injection sous-cutanée une solution de NaCl à 8 pour 1 000, 12 pour 1 000, 16 pour 1 000. Ce sont les sujets injectés avec l'eau salée physiologique qui ont montré la plus grande résistance. Nous avons examiné les urines de ces animaux avant tout régime spécial, et de nouveau au bout de temps variables, un jour et quatre jours, après le début de ce régime. Nous rapportons ici une de ces analyses.

Soient 4 lots de cobayes : A, B, C, D.

EXAMEN DES URINES :

1) Avant tout régime :

A. 4 cobayes. — Vol. des 24 heures : 37 centimètres cubes.

Urée. $\left\{ \begin{array}{l} \text{p. 1 000 : } 37^{\text{sr}}, 34. \\ \text{p. 24 heures : } 1^{\text{er}}, 38 ; \text{ moy. pour 1 cobaye : } 0,34. \end{array} \right.$

Chlorures $\left\{ \begin{array}{l} \text{p. 1 000 : } 4^{\text{gr}}, 73. \\ \text{(en NaCl). } \dots \left\{ \text{p. 24 heures : } 0^{\text{gr}}, 175; \text{ moy. pour 1 cobaye : } 0,043. \end{array} \right.$

$$\frac{\text{AzU}}{\text{AzT}} = 0,79 (1).$$

B. 4 cobayes. — Vol. des 24 heures : 58 centimètres cubes.

Urée. $\left\{ \begin{array}{l} \text{p. 1 000 : } 22^{\text{gr}}, 35. \\ \text{p. 24 heures : } 1^{\text{gr}}, 29; \text{ moy. pour 1 cobaye : } 0,32. \end{array} \right.$

Chlorures $\left\{ \begin{array}{l} \text{p. 1 000 : } 3^{\text{gr}}, 21. \\ \text{(en NaCl). } \dots \left\{ \text{p. 24 heures : } 0^{\text{gr}}, 186; \text{ moy. pour 1 cobaye : } 0,046. \end{array} \right.$

$$\frac{\text{AzU}}{\text{AzT}} = 0,78.$$

C. 4 cobayes. — Vol. des 24 heures : 39 centimètres cubes.

Urée. $\left\{ \begin{array}{l} \text{p. 1 000 : } 33^{\text{gr}}, 13. \\ \text{p. 24 heures : } 1^{\text{gr}}, 29; \text{ moy. pour 1 cobaye : } 0,32. \end{array} \right.$

Chlorures $\left\{ \begin{array}{l} \text{p. 1 000 : } 7^{\text{gr}}, 07. \\ \text{(en NaCl). } \dots \left\{ \text{p. 24 heures : } 0^{\text{gr}}, 275; \text{ moy. pour 1 cobaye : } 0,068. \end{array} \right.$

$$\frac{\text{AzU}}{\text{AzT}} = 0,76.$$

D. 4 cobayes. — Vol. des 24 heures : 65 centimètres cubes.

Urée. $\left\{ \begin{array}{l} \text{p. 1 000 : } 19^{\text{gr}}, 98. \\ \text{p. 24 heures : } 1^{\text{gr}}, 29; \text{ moy. pour 1 cobaye : } 0,32. \end{array} \right.$

Chlorures $\left\{ \begin{array}{l} \text{p. 1 000 : } 5^{\text{gr}}, 20. \\ \text{(en NaCl). } \dots \left\{ \text{p. 24 heures : } 0^{\text{gr}}, 338; \text{ moy. pour 1 cobaye : } 0,084. \end{array} \right.$

$$\frac{\text{AzU}}{\text{AzT}} = 0,76.$$

2) On met les animaux en expérience : les trois premiers groupes A, B, C reçoivent une nourriture minéralisée et sont

(1) Remarque : Le rapport azoturique est normalement plus faible de 0,10 à 0,15 chez le cobaye que chez le lapin ou chez l'homme.

injectés le premier jour, puis de deux jours en deux jours, dans la proportion de 1 centimètre cube pour 100 grammes de leur poids avec de l'eau salée à 16 pour 1 000 pour A, 12 pour 1 000 pour B, 8 pour 1 000 pour C.

1^{er} jour :

A (16 pour 1 000). — Vol. des 24 heures : 185 centimètres cubes.

Urée. . . { p. 1 000 : 9^{gr},73.
 { p. 24 heures : 1^{gr},80; moy. pour 1 cobaye : 0,45.

Chlorures { p. 1 000 : 6^{gr},138.
(en NaCl). { p. 24 heures : 1^{gr},135; moy. pour 1 cobaye : 0,284.

$$\frac{AzU}{AzT} = 0,77.$$

B (12 pour 1 000). — Vol. des 24 heures : 82 centimètres cubes.

Urée. . . { p. 1 000 : 14^{gr},22.
 { p. 24 heures : 0^{gr},854; moy. pour 1 cobaye : 0,213.

Chlorures { p. 1 000 : 13^{gr},38.
(en NaCl). { p. 24 heures : 0^{gr},817; moy. pour 1 cobaye : 0,204.

$$\frac{AzU}{AzT} = 0,74.$$

C (8 pour 1 000). — Vol. des 24 heures : 185 centimètres cubes.

Urée. . . { p. 1 000 : 7^{gr},101.
 { p. 24 heures : 1^{gr},313; moy. pour 1 cobaye : 0,328.

Chlorures { p. 1 000 : 5^{gr},729.
(en NaCl). { p. 24 heures : 1^{gr},059; moy. pour 1 cobaye : 0,265.

$$\frac{AzU}{AzT} = 0,80.$$

D. Eau distillée. — Vol. des 24 heures : 97 centimètres cubes.

Urée. . . { pour 1 000 : 8^{gr},94.
 { p. 24 heures : 0^{gr},867; moy. pour 1 cobaye : 0,216.

Chlorures { p. 1 000 : 1^{gr},28.
(en NaCl). { p. 24 heures : 0^{gr},124; moy. pour 1 cobaye : 0,031.

$$\frac{AzU}{AzT} = 0,75.$$

4^e jour :

A (16 pour 1000). — Vol. des 24 heures : 79 centimètres cubes.

Urée. { p. 1000 : 11^{gr},04.

p. 24 heures : 0^{gr},872 ; moy. pour 1 cobaye : 0,218.

Chlorures { p. 1000 : 5^{gr},43.

(en NaCl). . { p. 24 heures : 0^{gr},246 ; moy. pour 1 cobaye : 0,106.

$$\frac{\text{AzU}}{\text{AzT}} = 0,75.$$

B (12 pour 1000). — Vol. des 24 heures : 34 centimètres cubes.

Urée. { p. 1000 : 19^{gr},99.

p. 24 heures : 0^{gr},498 ; moy. pour 1 cobaye : 0,124.

Chlorures { p. 1000 : 10^{gr},68.

(en NaCl). . { p. 24 heures : 0^{gr},260 ; moy. pour 1 cobaye : 0,065.

$$\frac{\text{AzU}}{\text{AzT}} = 0,73.$$

C (8 pour 1000). — Vol. des 24 heures : 85 centimètres cubes.

Urée. { p. 1000 : 13^{gr},41.

p. 24 heures : 1^{gr},140 ; moy. pour un cobaye : 0,285.

Chlorures { p. 1000 : 5^{gr},61.

(en NaCl). . { p. 24 heures : 0^{gr},476 ; moy. pour 1 cobaye : 0,119.

$$\frac{\text{AzU}}{\text{AzT}} = 0,77.$$

D (Eau distillée). — Vol. des 24 heures : 33 centimètres cubes.

Urée. { p. 1000 : 9^{gr},731.

p. 24 heures : 0^{gr},321 ; moy. pour 1 cobaye : 0,080.

Chlorures { p. 1000 : 0^{gr},64.

(en NaCl). . { p. 24 heures : 0^{gr},021 ; moy. pour 1 cobaye : 0,005,

$$\frac{\text{AzU}}{\text{AzT}} = 0,76.$$

Comme on le voit par les résultats précédents, la minéralisation active la diurèse. L'urée excrétée, si l'on considère la moyenne par cobaye, par 24 heures, présente

une constance remarquable, avant l'établissement du régime, dans les divers lots. Après le premier jour, l'urée est augmentée sensiblement chez les animaux recevant du sérum à 16 pour 1 000, diminuée chez ceux qui reçoivent de l'eau salée à 12 pour 1 000 et de l'eau distillée. Enfin, l'examen après le quatrième jour montre une diminution marquée de l'urée, particulièrement chez les sujets soumis aux injections d'eau salée à 12 pour 1 000, et surtout chez ceux qui reçoivent de l'eau distillée.

L'élimination des chlorures augmente rapidement après le premier jour de régime, sauf naturellement chez les animaux qui sont soumis au régime déchloruré. Fait intéressant : l'élimination des chlorures diminue à mesure que l'expérience se poursuit ; le chiffre de l'élimination pour les animaux recevant de l'eau salée à 12 pour 1000 marche parallèlement avec celui de l'urée ; il est inférieur au chiffre fourni par les autres lots A et C.

De l'ensemble des examens pratiqués, on peut déduire les faits suivants : on n'observe *pas un parallélisme entre l'élimination de l'urée et celle des chlorures*, ce qui vient à l'appui des observations cliniques de Widal et Javal (1) dans le mal de Bright : toutefois, d'une façon générale, dans nos expériences, nous voyons la quantité de chlorures éliminés augmenter, alors que celle de l'urée diminue.

Le rapport azoturique ne donne pas de résultats bien significatifs ; il paraît, pendant la durée d'ailleurs assez courte de nos expériences, varier dans des limites restreintes.

(1) WIDAL et JAVAL. Dissociation de la perméabilité rénale pour Na Cl et l'urée dans le mal de Bright. *Soc. de biol.*, 19 décembre 1903, p. 1639.

CHAPITRE II

ROLE DE LA MINÉRALISATION DANS L'INFECTION

La complexité des phénomènes observés apparaît au fur et à mesure qu'on fait varier les conditions expérimentales ; d'autre part, les modalités d'action si nombreuses, comme nous l'avons vu, des matières minérales, justifient la difficulté de l'interprétation de leur rôle en pathologie, en particulier dans les états infectieux.

La teneur de l'organisme en matières minérales varie suivant les maladies. La minéralisation apparaît comme un épiphénomène au cours de la pneumonie où il se fait un véritable dépôt de chlorures au niveau des poumons ; on observe, en effet, dans cette maladie, une rétention de chlorures, telle que les reins n'en laissent parfois passer que 1 gramme à peine par litre ; ils font leur réapparition en masse (10 à 12 grammes), au moment de la crise. La courbe de l'élimination des matières minérales est inverse de la courbe thermique : c'est au moment de la chute de la température que ces éléments apparaissent surtout dans les urines. Comment interpréter ces faits ? La rétention des chlorures n'a-t-elle pas, dans ce cas, la signification d'un phénomène défensif contre l'infection.

S'agit-il d'un processus réactionnel, intentionnel, ou d'un processus passif lié à une lésion rénale ? On se trouverait pour Gilbert et Carnot (1), en présence d'une action nerveuse, s'exerçant par l'intermédiaire du rein, plutôt que d'une imperméabilité due à une lésion anatomique : la preuve de cette proposition serait fournie par la soudaineté dans l'apparition et la disparition du phénomène.

Les matières minérales jouent un rôle important dans certains états pathologiques, si l'on en juge par les troubles qu'engendrent leur disparition. Celle-ci, tantôt, se fait d'une façon lente comme dans la tuberculose, ou dans les maladies par ralentissement de la nutrition, telles que le diabète, la goutte, l'oxalurie, où la disparition des matières minérales est liée à l'apparition des acides ; tantôt, au contraire, la déminéralisation se fait d'une façon solennelle, comme dans l'ostéomalacie, particulièrement l'ostéomalacie du porc, bien étudiée par Charrin et Moussu (2). Quelle est la genèse des troubles observés ? En réalité, on sait que les microbes, surtout en milieu hydrocarboné, fabriquent une quantité d'acides : acide lactique, acide butyrique, acide acétique, acide oxalique, etc. Ceux-ci, d'autre part, comme dans le diabète, peuvent être l'œuvre des cellules ; ainsi, la dyscrasie acide sera produite soit par les cellules de nos tissus, soit par des cellules microbiennes. Si, dans un milieu sucré, on introduit des agents pathogènes infectieux, ils agissent comme les éléments histiques ; on conçoit alors

(1) GILBERT et CARNOT. *Bull. de la Soc. de biol.*, 4 juin 1904.

(2) CHARRIN et MOUSSU, *Soc. de Biol.*, 1904.

qu'à côté des ostéomalacies cellulaires, il y ait des ostéomalacies parasitaires ; l'ostéomalacie de la grossesse peut reconnaître l'une ou l'autre origine. Peut-être existe-t-il des ostéomalacies humaines d'origine parasitaire ? Char-
rin et Moussu ont démontré la nature inoculable, partant microbienne, de cette maladie chez le porc. Morpurgo (1), en Italie, a pu révéler, chez des jeunes rats blancs, la nature infectieuse du rachitisme et de l'ostéomalacie. Cet auteur injecte à ces animaux, à la naissance, des cultures d'un diplocoque qui, au début, paraît inoffensif. Au moment où l'ossification est la plus active, vers le 2^e ou 3^e mois, apparaissent, surtout aux épiphyses, des troubles manifestes dans le développement du système osseux. Ces altérations histo-pathologiques des zones d'ossification épiphysaire sont les mêmes que celles que l'on observe dans le rachitisme humain.

D'une façon générale, en variant, les matières minérales préparent la maladie, et les variations dont les effets obtenus sont fonction de facteurs divers, parmi lesquels la notion de dose, celles de la durée d'influence tiennent une place prépondérante.

Avec des doses physiologiques, on exerce une action favorable, on atténue la gravité de l'infection : en même temps que l'on affaiblit l'élément infectieux, on excite la cellule de l'organisme.

(1) MORPURGO. Rachitisme et ostéomalacie de nature infectieuse chez de jeunes rats blancs. *Centralblatt für allgemeine Path. u. pathol. Anat.*, XIII, 113, 5 mars 1902.

L'introduction des substances minérales développe autour de la cellule microbienne une atmosphère où la concentration moléculaire dépasse singulièrement celle du micro-organisme lui-même, dans la constitution duquel, comme l'a prouvé Schweinitz⁽¹⁾ pour le bacille tuberculeux, il faut aussi tenir compte des produits minéraux. Si l'on se reporte aux expériences de de Vriès, on peut supposer que cette cellule se vide dans le plasma environnant; ainsi, ne perd-il que son eau en se déshydratant, cet élément s'atténue.

Mais les matières minérales n'exercent pas seulement un rôle sur l'agent pathogène; leur action s'étend aussi à l'organisme, support de ses agents pathogènes: à leurs propriétés physiques, s'ajoutent, comme nous l'avons vu, de véritables fonctions biologiques; sous leur influence, en effet, d'autres phénomènes apparaissent: l'alexine, substance favorable à la défense de l'organisme, se développe dans le sérum; le pouvoir agglutinateur est plus marqué. Cette formation des agglutinines qui met un certain temps à se produire est importante; l'agglutination, en effet, a un rôle utile; le fait d'agglomérer les microbes, au lieu de les disperser, permet aux humeurs bactéricides d'exercer une action plus efficace; il s'agit dans la circonstance, d'une réaction de défense, plutôt que d'une réaction d'infection: ces deux réactions sont d'ailleurs unies par d'étroits liens, la première étant en général provoquée par la seconde.

Nous n'insisterons pas davantage sur le rôle joué par

(1) SCHWEINITZ. *Centralblatt für Bakt.*, 21 juin 1898.

les matières minérales dans la résistance de l'organisme contre l'infection, et bien mis en évidence par les expériences de Charrin et Levaditi exposées précédemment. Nous rappellerons simplement l'action excitante exercée par ces matières minérales sur les cellules des séreuses et particulièrement du péritoine, propriété qui en cas d'infection généralisée justifie le lavage de cette membrane avec de l'eau salée physiologique.

Luboncondrow (1), expérimentant sur des cobayes soumis à l'inoculation intra-péritonéale de bacille typhique et de vibrion cholérique, a montré que des injections salines, faites dans le péritoine ou sous la peau, contribuent au développement, dans l'organisme et surtout dans le péritoine, d'une leucocytose et d'une phagocytose qui interviennent soit à titre prophylactique, soit à titre thérapeutique.

Les considérations précédentes montrent les propriétés importantes développées, en cas d'infection, dans l'économie par les substances minérales, introduites d'une façon rationnelle, mais si la dose et la durée d'influence sont modifiées, les résultats obtenus diffèrent singulièrement.

Expérience. — On fait trois lots semblables, comprenant chacun quatre cobayes. Tous ces animaux ont le même régime pendant huit jours. Au bout de ce temps, l'un de ces lots A est soumis à la nourriture ordinaire, légèrement salée, et chaque sujet reçoit des injections d'eau salée à 16 pour 1 000, à raison de 1 centimètre cube par 100 grammes de son poids, tous les trois jours,

(1) LUBONCONDROW. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, XIX, p. 573-577, 1905.

pendant dix jours (soit quatre injections). Le lot B est soumis au régime déchloruré et chaque animal reçoit de l'eau distillée sous la peau dans les mêmes conditions. Le lot C est au régime ordinaire et reçoit en injection sous-cutanée dans les mêmes conditions que A et B du sérum à 8 pour 1 000.

Au bout de dix jours, on injecte à chaque sujet des trois lots 1 centimètre³ cube de culture pyocyanique, ne tuant pas un animal témoin du même poids, et on continue les injections sous-cutanées. Presque tous les animaux succombent, mais à des moments différents ; d'une façon générale, on constate que ce sont *les animaux hyperchlorurés qui meurent les premiers, les déchlorurés résistent davantage*.

Ce sont les cobayes du lot C, recevant du sérum à 8 pour 1 000, qui résistent le plus ; néanmoins, ils finissent par succomber presque tous.

Ainsi, les sujets soumis à un régime anisotonique supportent moins bien l'infection, et l'anisotonie positive semble, à ce point de vue, être moins favorable que l'anisotonie négative.

On peut faire varier l'expérience en mettant les animaux à la diète hydrique, après leur avoir injecté la culture pyocyanique, particularité qui diminue leur résistance : les différences sont alors moins sensibles.

On peut encore injecter des quantités variables d'eau salée à chaque cobaye de chaque lot (4 centimètres cubes, 3 centimètres cubes, 2 centimètres cubes, 1 centimètre cube). Il semblerait d'après nos expériences que *la résistance est inverse de la quantité injectée ; l'hypérminéralisation, d'une part, l'augmentation de volume du sérum sanguin, d'autre part, ne seraient donc pas favorables en cas d'infection*, comme paraîtrait le prouver aussi la

mort d'une partie des animaux du groupe C, recevant à plusieurs reprises du sérum à 8/1 000.

Ajoutons que, si dans les cas précédents, on continue à pratiquer des injections sous-cutanées chez les animaux en expérience, après leur avoir injecté le B. pyocyanique, la terminaison fatale semble avancée. Nous aurons d'ailleurs à revenir sur ce point à propos de l'intoxication strychnique. Si on sème les organes (foie et reins) des animaux, aussitôt après leur mort, sur gélose inclinée et sur bouillon, on voit pousser le bacille pyocyanique dans la plupart des cas ; on remarque, d'autre part, que *la culture est plus fréquente et plus intense* lorsqu'elle est prélevée sur les organes des *animaux minéralisés*, chez lesquels ces organes sont le siège d'une hyperémie plus marquée.

Les lésions histologiques observées au niveau du foie et du rein de ces différents sujets (hyperminéralisés et déminéralisés) sont analogues à celles qui ont été décrites dans le chapitre précédent ; cependant, sous l'influence de l'infection pyocyanique, les lésions cellulaires, protoplasmiques et nucléaires, sont plus marquées et on observe de nombreuses et petites hémorragies disséminées, particulièrement au niveau de la substance corticale du rein, dans la région glomérulaire et dans le parenchyme hépatique.

Les altérations observées relèvent avant tout de l'action mécanique de la tension osmotique, et accessoirement de l'action infectieuse ou toxique.

Enfin si l'on prélève dans les tubes de gélose où l'on a semé les organes des animaux minéralisés, une par-

celle de culture, et si, après l'avoir diluée dans 5 centimètres cubes de bouillon ordinaire, on l'injecte sous la peau à des cobayes, on remarque que ce sont les cultures des organes des animaux déminéralisés qui sont les plus néfastes, comme le prouvent les chiffres suivants prélevés dans trois séries, par exemple : alors que ces cultures tuent en 9, 18 et 15 heures, celles qui sont prélevées dans les tubes où ont été semés les organes des animaux soumis à une hyperminéralisation amènent la mort en 33 heures, 7 jours et 4 jours, chez les cobayes correspondants.

Les expériences précédentes peuvent être rapprochées de celles de Vincent (1) opérant avec le bacille de Nicolaïer. Il inocula sous la peau d'un cobaye un quart de centimètre cube de culture tétanique sporulée, privée de toxine, et injecta en même temps, soit au même point, soit du côté opposé, 3 centimètres cubes d'une solution hypertonique, à 1/10 de NaCl. L'animal prit un tétanos grave, à marche aiguë, auquel il succomba en 48 heures en moyenne. Le cobaye témoin, qui n'avait reçu que la culture tétanique, resta indemne.

A l'autopsie du premier, on constata dans la zone où avait été injecté le chlorure de sodium, un petit placard pseudo-membraneux, jaunâtre, dont l'ensemencement fournit le bacille de Nicolaïer, même si ce dernier avait été inoculé en un point éloigné ; il semble donc que l'injection chloruro-sodique ait appelé le bacille en ce point. De même, l'infection intra-péritonéale par le bacille ty-

(1) VINCENT. *Bull. de la Soc. de biol.*, 4 juin 1904.

phique est singulièrement favorisée par l'injection simultanée de 3 à 5 centimètres cubes de solution hypertonique de chlorure de sodium. La mort survient en 36 à 48 heures avec des phénomènes de péritonite aiguë ; on constate en même temps une prolifération intense du bacille typhique dans le péritoine, les viscères, surtout la rate, le sang. Une injection isotonique de NaCl, pratiquée sur des animaux témoins, est en général inoffensive.

Citons encore les expériences de MM. Gilbert et Carnot (1), relatives à l'action du chlorure de sodium sur le pneumocoque et l'infection pneumococcique. Ces auteurs remarquent que, si la végétabilité du pneumocoque, en milieu salé, paraît entravée, du moins en dehors d'une certaine accoutumance, la virulence par contre de cet élément microbien semble souvent augmentée ; le sel, à petites doses, exciterait cette virulence, et paralyserait la fonction reproductrice. Ainsi, l'injection d'un demi-centimètre cube d'une culture très claire de vingt-quatre heures, dans un milieu salé à 12 pour 1000, tuait un lapin de 1900 grammes, en 12 heures, alors que l'injection d'une dose double (1 centimètre cube) d'une culture beaucoup plus fournie, du même âge et de même provenance, mais sur milieux non salés, tuait un témoin de même poids en vingt-six heures, c'est-à-dire en un temps sensiblement double.

Ces expériences nous montrent une fois de plus qu'in vivo, introduit par diverses voies dans l'organisme, NaCl,

(1) GILBERT et CARNOT. *Bull. de la Soc. de biol.*, 4 juin 1904.

à petites doses, agit favorablement contre l'infection, qui, avec de fortes doses, est au contraire facilitée ; ainsi, suivant la quantité injectée, les effets obtenus sont différents.

On voit, par les recherches précédentes, combien est complexe le rôle de la minéralisation dans les processus infectieux. Aux causes inhérentes aux agents infectieux dont les espèces différentes présentent des disséminances qui sont le fait de leurs propriétés physiques et chimiques, partant biologiques, viennent se joindre les causes propres à l'organisme récepteur ; on sait dans quel état d'équilibre instable se trouve cet organisme à chaque instant, étant données les mutations d'apport et de départ qui se font incessamment dans tout être vivant ; or, les considérations précédentes montrent le rôle considérable joué par les matières minérales, au point de vue physiologique dans le maintien de l'équilibre physico-chimique.

Nous avons vu quels enseignements intéressants se dégagent de l'étude de l'alimentation minérale de l'*aspergillus niger*. Les autres moisissures, les levures, les bactéries sont aussi impressionnables : telle espèce exige de la chaux, inutile à l'*aspergillus*, telle autre, du manganèse. Le *penicillium glaucum*, si voisin de l'*aspergillus* pousse bien dans le liquide de Raulin, surtout lorsqu'on y ajoute un peu de sulfate de chaux.

D'une façon générale, les cellules végétales comme les bactéries, aussi bien que les êtres plus élevés en organisation, ont leurs besoins spéciaux, une vie propre et complexe.

Les modifications que nous avons relevées dans les états infectieux provoqués expérimentalement ou non, en faisant en même temps varier la teneur des organismes en principes minéraux, peut donc tenir aux altérations du terrain sur lequel évolue l'agent infectieux, ou aux modifications imprimées à cet agent lui-même par la présence des matières minérales.

Nous avons parallèlement cultivé dans des milieux, différemment minéralisés (avec 0, 5, 10, 15, 20, 25 pour 1000 NaCl), le bacille pyocyanique et le bacille subtil.

Pour le bacille pyocyanique, la culture la plus parfaite est nettement dans le milieu à 10 pour 1000 : les bacilles, examinés au microscope, sont plus trapus et prennent mieux les colorants ; de plus, le voile de culture est plus épais dans ce milieu ; jusqu'à quel point pouvons-nous rapprocher ces constatations des expériences qui nous ont montré que c'est précisément chez les sujets qui ont reçu du sérum à 12 pour 1000 que l'infection pyocyanique s'est faite le plus rapidement ? L'aspect de la culture, d'autre part, varie suivant la concentration moléculaire ; la couleur est d'autant plus verte qu'on se rapproche d'une concentration plus grande ; nous savons d'ailleurs, par les recherches de Charrin, que la virulence n'est pas fonction de l'intensité de la coloration. Le liquide, là où le bouillon est peu concentré, est plus louche : les bacilles y paraissent mieux développés. Dans les tubes, au contraire, où le milieu est très minéralisé (15-25 pour 1000), les éléments microbiens sont malades ; ils présentent des formes d'involution pathologique, formes rondes, effilées ou très grêles.

Pour le bacille subtil, les variations de la concentration semblent n'avoir qu'une importance secondaire ; il se développe bien dans les différents milieux :

D'autres recherches ont aussi montré que l'on pouvait singulièrement atténuer diverses cultures, le bacille pyocyanique, le bacille de Loeffler, le staphylocoque, en supprimant partiellement ou en totalité les sels de chaux.

Péjut et Rabat ont modifié la forme du bacille d'Éberth, du *bactérium-coli*, en faisant varier la teneur des milieux en matières minérales ; ils ont ainsi obtenu des formes allongées, filamenteuses, avec de nombreux renflements.

Lafforgue (1), étudiant l'action du chlorure de sodium, en solution hypertonique sur le pouvoir pathogène des saprophytes, a fait sur le *B. mésentéricus*, par exemple, des remarques intéressantes. Il a observé l'absence de voile sur les cultures en bouillon, des traînées visqueuses sur pomme de terre, etc., formes déjà signalées par Vincent chez ce même micro-organisme, transformé et rendu virulent par le procédé des sacs de collodion. Ces caractères se sont même maintenus après repiquage.

Cet auteur a de plus constaté que NaCl, en solution hypertonique, favorise le développement pathogène de ce saprophyte. La prolifération locale du germe, sa diffusion à grande distance dans le tissu cellulaire environnant, l'envahissement constant du péritoine, la réaction parfois marquée de la plèvre, l'ensemencement tou-

(1) LAFFORGUE. *C. R. de la Soc. de biol.*, 10 juin 1905, p. 968.

jours positif du sang et des sérosités péritonéales ou pleurales, tous ces faits sont la signature manifeste du processus infectieux.

Approfondissant davantage ces recherches, nous pouvons nous demander dans quelle mesure les matières minérales influencent la fixation des diastases.

Expérience. — Nous avons vu que le bacille subtil peut être facilement cultivé dans des milieux diversement minéralisés. Dans des tubes avec 10 centimètres cubes de bouillon, contenant les uns 0, d'autres 8 pour 1 000, d'autres 20 pour 1 000 de matières minérales (NaCl , ou $\text{NaCl} + \text{Po}^4\text{Na}^2\text{H}$), on met deux gouttes d'une même culture de bacille subtil. On ajoute ensuite à chacun de ces tubes 2 centimètres cubes d'une solution de papaïne à 1/20, filtrée préalablement à la bougie. On prépare en même temps des tubes témoins avec 10 centimètres cubes de bouillon, où l'on sème deux gouttes de culture de bacille subtil, ces tubes de bouillon contenant, comme les premiers : l'un 0 NaCl , un autre, 8 pour 1 000 NaCl , un autre, 20 pour 1 000 NaCl .

On met tous ces tubes pendant quatre jours à l'étuve à 37°. Au bout de ce temps, on filtre sur bougie de porcelaine avec la trompe. On lave à quatre reprises différentes, jusqu'à ce que l'eau n'entraîne plus de papaïne. On recueille alors les cadavres de bacilles subtils ; on les met dans 15 centimètres cubes d'eau chloroformée à saturation, pour éviter toute action microbienne. On ajoute dans chaque tube des petits cubes d'albumine aussi égaux que possible. On remet à l'étuve pendant quatre à six jours ; les tubes ne poussent pas. On peut ainsi étudier les variations d'action sur les tubes d'albumine de la papaïne fixée sur les bacilles subtils, cultivés en milieux de concentration minérale différente.

Nous avons ailleurs montré avec M. Charrin (1) l'im-

(1) CHARRIN et LE PLAY. Fixation des substances chimiques sur des cellules vivantes. *C. R. Acad. des sciences*, 3 juillet 1905.

portance de ces fixations dans la genèse de divers processus morbides, et comment sous diverses influences, oscillations des conditions de l'isotonie, de la pression osmotique, etc., et sans admettre des dislocations cellulaires, les principes fixés peuvent abandonner les cellules, et, devenus libres, engendrer des phénomènes dépendant de leurs attributs. Ainsi, grâce à ces sortes d'alternatives de soudure ou de disjonction, et, suivant les conditions, divers produits tantôt deviennent intra ou du moins juxtacellulaires, et par suite, latents, incapables à manifester leurs propriétés, tantôt, passent à l'état soluble, état comportant la mise en jeu de ces propriétés. Nous n'insisterons pas sur la portée physiologique de pareilles données.

L'examen des tubes, après cinq à six jours, montre que les cubes les plus attaqués sont ceux qui ont été mis en contact avec les bacilles cultivés en milieu papainé et minéralisé à 20 NaCl pour 1 000, et aussi en milieu déchloruré. Les cubes mis en présence des bacilles cultivés en bouillon papainé et contenant 8 pour 1 000 NaCl sont très peu altérés; les tubes témoins révèlent l'intégrité des cubes d'albumine.

On voit dans cette expérience intervenir des phénomènes vitaux, mais il ne semble pas exister de proportionnalité entre les résultats observés et le degré de minéralisation du milieu. — On peut faire la contre-partie de cette expérience.

On cherche comment les variations de minéralisation des milieux gouvernent la sortie des ferments. On sait, par exemple, que la coagulation du sang est le fait de

l'intervention du fibrin-ferment ; on a admis que le leucocyte se disloquait ; Arthus prétend même qu'il existe une véritable sécrétion leucocytaire. Il est probable que, dans ce cas, on ne se trouve pas en présence d'un phénomène chimique, mais d'une action mécanique ; ainsi, suivant l'action de la matière minérale, le ferment se trouverait repoussé ou attiré.

Expérience. — Dans des tubes avec 10 centimètres cubes de bouillon, contenant, trois par trois, les uns 0, les autres 8 pour 1 000 et 20 pour 1 000 de matières minérales (NaCl ou $\text{NaCl} + \text{PO}_4\text{Na}^2\text{H}$), on met deux gouttes d'une même culture de bacille subtil. On ajoute ensuite à chacun de ces tubes 2 centimètres cubes d'une solution de papaïne à 1/20, filtrée préalablement à la bougie. On met tous ces tubes à l'étuve à 37°, pendant quatre jours. Au bout de ce temps, on filtre sur bougie de porcelaine dans le vide ; on lave à quatre reprises différentes. On prélève les cultures restées sur le filtre, et les trois cultures, correspondant respectivement aux trois milieux primitifs de concentration différente (0, 8 et 20 pour 1 000 NaCl), sont placées respectivement dans des tubes contenant de l'eau distillée minéralisée à 0,8 et 20 pour 1 000, et laissées ainsi au frais pendant quatre jours. Après ce laps de temps, on filtre à nouveau sur bougie de porcelaine dans le vide ; on recueille alors les cadavres de bacille subtil, qu'on traite comme dans l'expérience précédente : on les met dans 15 centimètres cubes d'eau chloroformée à saturation afin d'éliminer toute influence microbienne secondaire ; on ajoute dans chaque tube des petits cubes d'albumine aussi égaux que possible. On remet à l'étuve pendant quatre à cinq jours ; on s'assure que les tubes ne poussent pas. On peut ainsi étudier l'influence sur la fixation cellulaire des principes chimiques, diastasiques ou autres, des modifications des conditions de l'isotonie, de la pression osmotique. Il paraît, d'après ces dernières expériences, que les cubes d'albumine les plus attaqués

sont ceux qui sont mis en présence, d'une part, des cultures en milieu papainé et hyperminéralisé, puis maintenus en suspension dans de l'eau salée hypertonique, et d'autre part, comme dans l'expérience précédente, des cultures en milieu papainé et déminéralisé, puis maintenus en suspension dans de l'eau distillée. En somme, cette expérience confirme la précédente, et la constance de la concentration du milieu, en évitant l'influence de de l'anisotonicité, paraît être un facteur plus important que cette concentration elle-même.

En résumé, nous voyons, d'une façon générale, qu'en cas d'infection, ce sont les sujets minéralisés, recevant du sérum hypertonique, qui succombent les premiers ; les déchlorurés résistent davantage. Il semble, d'autre part, que la résistance soit inverse de la quantité injectée et de la concentration du liquide ; l'hypertonicité du sérum sanguin, l'augmentation de son volume ne seraient donc pas des conditions favorables en cas d'infection. A quelles influences peut-on rattacher les différences observées dans les survies ? Sont-elles sous la dépendance de l'agent infectieux ou doivent-elles être rattachées au terrain ? D'après nos expériences, il est intéressant de constater que les animaux les plus résistants, ceux dont les tissus se prêtent le moins à la pullulation des germes, sont les sujets qui reçoivent de l'eau distillée. L'examen bactériologique ne nous montre-t-il pas en effet que les cultures les plus fréquentes et les plus développées sont celles qui ont été faites avec des organes des animaux minéralisés. D'autre part, si on prend ces mêmes cultures obtenues, les unes en semant les organes des animaux soumis à un régime déchloruré, les autres, avec ceux des sujets minéralisés, et si on fait des inocu-

lations avec ces divers éléments microbiens, on observe que ce sont ceux qui proviennent des animaux déminéralisés, c'est-à-dire les plus résistants, qui, comme nous l'avons vu, sont les plus virulents. Cette constatation semble paradoxale ; ainsi, dans ce fait que la minéralisation de l'organisme a des conséquences défavorables, il faudrait avant tout voir une action spéciale des minéraux sur le terrain, entraînant des troubles anatomiques et biologiques particuliers, puisqu'il semble que ce soit précisément sur cet animal qui meurt le premier que le microbe soit le moins virulent.

Avec la tuberculose toutefois, nous n'avons pas obtenu des résultats semblables aux précédents.

Les animaux qui tout d'abord ont succombé sont ceux qui étaient soumis au régime déchloruré ; la mort est survenue trois à quatre semaines après l'inoculation ; les sujets chlorurés, au contraire, ont manifesté une plus grande résistance : la mort est survenue, suivant les cas, de la cinquième à la huitième semaine.

Les différences que présentent ces derniers résultats avec les recherches précédentes doivent encore être mises vraisemblablement sur le compte du terrain. On sait, en effet, que la tuberculose est une affection essentiellement déminéralisante, et en minéralisant même d'une façon anormale l'organisme dans ce cas, on lui restitue des principes qui contribuent à augmenter sa résistance ; la déminéralisation au contraire ne fait qu'accroître des troubles que la maladie par elle-même suffirait seule à expliquer.

D'une façon générale, on peut dire que si on a miné-

ralisé dans des proportions excessives le plasma péricellulaire, on déshydrate la cellule et ainsi on abaisse sa résistance et sa vitalité ; mais, ce qui est vrai pour la cellule organique, élément anatomique, l'est aussi pour l'élément microbien, qui n'est autre qu'une cellule végétale. Or, les altérations causées aux microbes par les substances minérales l'emportent-elles sur celles que subissent les éléments histologiques des tissus ? Nous ne le pensons pas. Au début de l'ère bactériologique, dans la lutte ardente soutenue contre le microbe, considéré comme « *primum movens* », on avait recours, pour les combattre, aux moyens les plus actifs, injections de résorcine, de phénol, etc., ainsi, la cellule était atteinte plus souvent que l'élément visé. Des faits analogues sont fréquemment observés encore ; la stomatite mercurielle n'est-elle pas une conséquence assez banale de la thérapeutique employée contre le *spirochæte pallida* ?

D'autre part, les modifications anatomiques et biologiques produites par les matières minérales au sein des différents tissus mettent les organes en état de moindre résistance, atténuent l'activité défensive des leucocytes, et favorisent ainsi d'une façon singulière l'évolution des processus infectieux. En résumé, la maladie infectieuse paraît due plus à un abaissement des défenses qu'à une exaltation microbienne : à ce titre, dans certaines conditions, le rôle des matières minérales n'est pas à négliger.

CHAPITRE III

ROLE DE LA MINÉRALISATION DANS L'INTOXICATION

Nous avons vu, dans un chapitre précédent, que les substances minérales peuvent, dans certaines conditions et sous certains états, être par leurs propriétés biologiques, rapprochées des diastases et peut-être des toxines. Comme on l'observe chez ces dernières, l'association de plusieurs d'entre elles est susceptible d'accroître leur pouvoir nocif; d'autres au contraire, par leur coexistence, comme NaCl et NaBr, semblent réaliser comme certains microbes, une sorte de concurrence vitale qui atténue singulièrement leurs propriétés nocives.

Ces faits concernant tantôt l'exagération, tantôt l'affaiblissement de la réaction terminale doivent vraisemblablement être rattachés à des actions de dédoublement sur lesquelles nous avons suffisamment insisté.

La minéralisation influe sans doute sur les intoxications à la fois directement et indirectement. L'action indirecte tient au terrain touché par les produits toxiques: en modifiant peu à peu dans un sens favorable ou

non l'organisme sur lequel évolueront ces produits toxiques, les éléments minéraux auront une influence plus ou moins avantageuse. Quant à l'action directe exercée par ces éléments, elle se ramène à la précédente, et mériterait plutôt la dénomination d'action immédiate, car, ici encore, l'organisme, les éléments anatomiques servent d'intermédiaires, et les troubles biologiques observés, résultant des influences considérables exercées sur le protoplasma cellulaire, se ramènent à des phénomènes purement physiques.

L'action des matières minérales sur les toxines différera suivant la technique employée.

Si, par exemple, on se sert de solutions salines, comme celle de NaCl ou de $\text{NaCl} + \text{PO}^4\text{Na}^2\text{H}$, et si on les introduit sans brutalité, d'une façon fractionnée, afin de ne pas troubler les règles de l'osmose ou de l'isotonisme, on facilitera, comme nous l'avons vu d'ailleurs, les échanges, on augmentera la résistance, etc. ; les éléments minéraux ayant le temps de s'éliminer, l'équilibre de minéralisation de l'organisme sera réalisé. Si alors, on produit des intoxications expérimentales avec des produits microbiens comme la pyocyanine, la toxine diphtérique ou tétanique, ou des alcaloïdes extraits des végétaux comme la strychnine, ou des sels métalliques solubles et toxiques, on remarque qu'aux mêmes doses, des animaux témoins, déminéralisés ou hyperminéralisés, présentent une résistance moindre. Ces résultats expérimentaux peuvent être rapprochés de ceux que nous avons déjà observés dans les processus infectieux.

Lorsqu'au contraire on produit une minéralisation ou une déminéralisation exagérée de l'organisme, les résultats enregistrés sont complexes, et cette complexité tient à plusieurs facteurs : la substance minérale utilisée, mais surtout, pour une même solution saline (1), le moment de l'introduction, la quantité introduite, et enfin l'élément toxique employé. Déjà, en 1899, Charrin et Levaditi (2), expérimentant avec des solutions isotoniques et hypertoniques de NaCl auxquelles ils avaient mélangé des quantités variables de toxine diphtérique, avaient constaté que les solutions concentrées augmentaient l'activité du poison du bacille de Loeffler : si, par exemple, 0,003 pour 1000 de toxine diphtérique se montre sans action en solution isotonique, la même quantité dissoute en solution anisotonique tue dans un délai de 132 heures. Cherchant dans d'autres expériences à déterminer la dose de toxine capable de tuer 1 kilogramme d'animal, lorsque cette toxine est placée dans deux solutions, l'une isotonique, l'autre hypertonique, ils constatèrent qu'il faut en solution hypertonique une dose cinq fois plus petite que la dose qui tue en solution isotonique pour obtenir le même effet. Ces auteurs eurent d'ailleurs le soin de s'assurer de l'innocuité des quantités de chlorure de sodium introduites.

Ces expériences montrent donc que les solutions concentrées de chlorure de sodium accroissent l'activité

(1) Nous nous sommes constamment servis des mêmes solutions sodiques (NaCl ou $\text{NaCl} + \text{PO}^4\text{Na}^3\text{H}$).

(2) CHARRIN et LEVADITI, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1^{er} juillet 1899.

de la toxine diphtérique, et, par suite, diminuent la valeur qui représente la dose minima mortelle. Hallion et Carrion (1), cherchant également à analyser le mécanisme, suivant lequel les différences de concentration d'une solution influent sur l'absorption des substances toxiques, expérimentèrent sur des grenouilles. Ils les immergèrent simultanément dans des solutions également chargées en strychnine, inégalement salées. D'une façon générale, les phénomènes toxiques furent d'autant plus précoces et d'autant plus graves que les solutions s'écartaient davantage par leur surcharge en NaCl (10, 20, 30, etc. pour 1000) du titre isotonique. Les expériences renouvelées en plongeant les grenouilles pendant le même temps dans des solutions de NaCl aux mêmes titres que précédemment, puis dans une solution de strychnine, donnèrent les mêmes résultats. Par des épreuves de contrôle, les auteurs eurent soin d'éliminer l'hypothèse d'une simple addition des effets nocifs du chlorure de sodium et du poison principal.

Au mois de janvier 1906, nous avons, avec MM. Charin et Anthony, à la station physiologique du Collège de France au Parc des Princes, entrepris des recherches sur l'influence du degré de minéralisation du milieu ambiant sur la résistance des organismes aquatiques à l'intoxication.

Expériences. — Dans nos premières expériences, nous nous sommes adressés à des poissons du groupe des Téléostéens, vivant dans les eaux douces. Successivement, nous avons essayé

(1) HALLION et CARRION. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1^{er} juillet 1899.

d'expérimenter sur les chevrines (*Leuciscus cephalus*, L.), les goujons (*gobio fluvialitis* Rond.), les brêmes (*abramis brama* L.); mais ces organismes supportaient mal les modifications de salure du milieu ambiant. L'animal d'eau douce qui nous a paru être le sujet d'expérience de choix est la tanche (*tinca vulgaris* Cuv.), dont la résistance est bien connue. Nous avons donc pris un certain nombre de jeunes tanches mesurant du centre de la pupille à la naissance de la queue une longueur de 0,05 à 0,15 centimètres, que nous avons réparties en séries de 3. Chaque série comprenait :

- | | |
|----------------|------------------------------------|
| 1 ^o | un animal vivant en milieu normal. |
| 2 ^o | — — — hypominéralisé. |
| 3 ^o | — — — hyperminéralisé. |

Chaque animal était dans un cristallisoir contenant 1500 centimètres cubes de liquide.

Le 1^{er} (témoin) vivait dans 1500 centimètres cubes d'eau douce (eau de Seine).

Le 2^e (hypominéralisé) vivait dans 500 centimètres cubes d'eau douce (eau de Seine) + 1000 centimètres cubes d'eau distillée.

Le 3^e (hyperminéralisé) vivait dans 1300 centimètres cubes d'eau douce (eau de Seine) + 200 centimètres cubes d'eau de mer (prise au large de Saint-Vaast-la-Hougue) (Manche).

On a dosé la teneur en matières minérales d'un échantillon de l'eau de mer que nous conservons dans une bonbonne de 25 litres et d'un échantillon d'eau de Seine, prise à notre robinet. La teneur en matières minérales de ces différentes eaux est la suivante, pour 1000 centimètres cubes.

- | | | |
|----------------|--|-----------|
| 1 ^o | Eau du robinet (station physiologique) | 0gr,280. |
| 2 ^o | Eau de mer (Saint-Vaast-la-Hougue).. | 40gr,890. |
| 3 ^o | Eau distillée. | 0gr,000. |

Un calcul facile a permis de nous rendre compte que notre 1^{er} sujet (témoin) vivait dans un milieu contenant 0gr,420 de matières minérales, le 2^e (hypominéralisé), dans un milieu contenant 0gr,140 de matières minérales, le 3^e (hyperminéralisé), dans un

milieu contenant 8^{gr},542 de matières minérales. Ces chiffres ne sont naturellement pas absolus, le degré de minéralisation de l'eau de Seine pouvant changer d'un moment à l'autre ; toutefois, il est évident que ces changements ne peuvent être que peu importants et ne faire varier que dans une très faible mesure le degré de minéralisation du mélange.

Les tanches en expérience n'ont pas été plongées du premier coup dans le milieu hypominéralisé ou hyperminéralisé. Elles ont été habituées à ces milieux d'une façon lente et progressive : chaque jour, nous remplacions quelques centimètres cubes du mélange par quelques centimètres cubes d'eau distillée ou d'eau de mer ; ainsi, la quantité absolue d'eau distillée ou d'eau de mer allait progressivement en augmentant, suivant les cas.

L'adaptation au milieu hyperminéralisé doit se faire avec plus de précautions encore que celle au milieu hypominéralisé.

Une fois acclimatés à leurs différents milieux, nous avons soumis les tanches à l'épreuve de l'intoxication, en mélangeant au liquide dans lequel elles vivaient 8 centimètres cubes d'une solution de sulfate de strychnine à 5 pour 100 dans l'eau distillée.

Cette solution dépose à froid des cristaux du sel de strychnine et on doit la faire chauffer au bain-marie avant d'en prélever la quantité nécessaire à l'expérience. De façon à opérer toujours dans des conditions identiques, nous prélevions la quantité voulue de la solution, lorsque cette dernière était à une température d'environ 50°.

Après un temps variant de 5 à 15 minutes après l'addition du sulfate de strychnine, l'animal en expérience entre dans la période d'excitation, exécutant des bonds dans son cristallisoir et réagissant très énergiquement aux moindres secousses imprimées à la paroi du vase. Cette période d'excitation dure 5 à 10 minutes, puis l'animal entre dans une période de prostration et de résolution, remuant à peine, obéissant à tous les mouvements passifs qu'on lui imprime et faisant mouvoir lentement et avec peine ses opercules et ses nageoires pectorales. Au bout d'une demi-heure ou d'une heure, il ne peut même plus se tenir en position normale et

il tombe sur le côté. A partir de ce moment, ses mouvements respiratoires se ralentissent encore et au bout d'un quart d'heure environ il meurt.

En résumé, la marche de l'expérience est la suivante :

1° Nous prenons 3 sujets : 1 témoin, 1 hypominéralisé, 1 hyperminéralisé, vivant chacun dans 1 500 centimètres cubes de liquide ;

2° Dans une série d'expériences, nous laissons les animaux dans les milieux auxquels ils sont accoutumés ; dans une autre série, nous les faisons passer, au moment même de l'expérience, dans 1 500 centimètres cubes d'eau de Seine, afin d'éviter qu'il ne se produise, sous l'influence des éléments de l'eau de mer, une modification chimique du sel de strychnine introduit ;

3° Nous ajoutons les 8 centimètres cubes de solution de sulfate de strychnine, et nous notons l'heure exactement ;

4° Nous inscrivons d'autre part le moment où l'animal tombe sur le côté. Ce point de repère est plus facile à préciser que le début de la période d'excitation ou la mort ;

5° L'animal mort, nous notons son poids et sa longueur du centre de la pupille à la naissance de la queue.

Il nous est ensuite facile d'étudier, d'après le poids de l'animal, sa résistance à l'intoxication.

Un grand nombre d'expériences ont été ainsi faites ; mais, étant données les difficultés de l'acclimatement, le nombre des résultats nous paraît encore insuffisant, pour nous permettre de tirer des conclusions générales.

A côté d'expériences analogues en cours, nous pour-

suivons d'autres recherches sur des espèces aquatiques et marines, ou passant périodiquement du milieu aquatique au milieu marin.

Dès maintenant toutefois, il nous a semblé que, dans les conditions où nous nous étions placés, les organismes acclimatés à un milieu hyperminéralisé étaient plus résistants à l'intoxication strychnique que les sujets vivant dans les milieux où les substances minérales faisaient défaut.

Ces résultats ne sont pas conformes aux faits rapportés précédemment par Hallion et Carrion; en réalité, ils ne les contredisent pas; la technique, par conséquent les conditions de l'expérience, seule diffère.

Reprenant, en effet, les expériences précédentes, en modifiant notre technique, nous avons obtenu des résultats contradictoires qui montrent bien que les variations de la toxicité des poisons sont fonction de facteurs importants et complexes: d'une part, l'état anatomique et physiologique plus ou moins parfait des appareils chargés, soit par leur fonction d'élimination, soit par leurs propriétés transformatrices ou antitoxiques, d'assurer l'intégrité de l'organisme; d'autre part, le degré de concentration des solutions, par conséquent la quantité de substances minérales introduites, et le moment de l'injection. Ainsi, les conditions mécaniques et physiques interviennent plus ou moins, suivant que l'animal aura été injecté au moment même de l'expérience ou plusieurs jours avant.

Expérience. — On prend un lot de cobayes A, soumis un certain temps au régime minéralisé, et un lot B, soumis au

régime déchloruré, comme dans les expériences rapportées au chapitre précédent. On a deux autres lots identiques C et D de cobayes normaux, de même poids, n'ayant subi aucun régime spécial. On injecte à tous ces animaux la même quantité de strychnine, soit 4 milligrammes ou 6 milligrammes. Mais on a soin, au préalable, d'injecter dix minutes avant la strychnine aux animaux du lot C 15 centimètres cubes d'eau salée à 20 pour 1 000 et, aux sujets du lot D, 15 centimètres cubes d'eau distillée. Voici les résultats obtenus d'une façon à peu près constante :

a) Pour les animaux soumis préalablement pendant un certain temps à un régime spécial (hyperchloruré ou déchloruré), ce sont les déchlorurés qui, très notablement, meurent les premiers.

b) Pour les animaux n'ayant subi aucun régime, mais injectés immédiatement avant l'inoculation de toxique, avec de l'eau minéralisée ou de l'eau distillée, ce sont les sujets minéralisés qui succombent le plus rapidement.

Voici quelques résultats obtenus avec ces divers groupes d'animaux, ayant reçu des quantités de strychnine variables entre 6 milligrammes et 3 milligrammes.

ANIMAUX SOUMIS AU RÉGIME

DÉCHLORURÉ		CHLORURÉ		QUANTITÉ de STRYCHNINE INJECTÉE
PRIS	MORT	PRIS	MORT	
1'	1'30"	1'20"	2'30"	6 milligrammes
40"	1'	1'15"	2'30"	6 —
2'	3'10"	4'	6'	4 —
4'	5'	»	6 jours	3 —
5'	7'	6'	8'30"	3 —

ANIMAUX INOCULÉS 10' APRÈS L'INJECTION D'EAU

DISTILLÉE		CHLORURÉE		QUANTITÉ de STRYCHNINE INJECTÉE
PRIS	MORT	PRIS	MORT	
1'	2'35"	0'55"	2'	6 milligrammes
12'	22'	5'	11'	4 —
9'30"	17'	2'	4'5"	4 —
7'	10'	5'	8'	4 —
14'	23'	16'	30'	4 —

Comme on le voit par les exemples précédents, les résultats sont essentiellement variables avec les techniques, mais, en général, sont constants. Les animaux intoxiqués, mais soumis à un régime déminéralisé depuis un certain temps, meurent les premiers; ce résultat s'explique facilement, si l'on songe combien le terrain est débilité chez ces sujets par rapport aux animaux minéralisés de la même expérience. L'amaigrissement, les désordres anatomiques, les modifications urinaires observées et signalées précédemment en font foi, et expliquent dans ce cas la part plus grande de l'intoxication. Les résultats obtenus avec les groupes C et D, chez lesquels la minéralisation et l'intoxication ont été pratiquées en même temps confirment les recherches de Charrin et Levaditi, Hallion et Carion. Comment agissent alors les solutions salines? Dans ce cas, la nutrition cellulaire n'a pas le temps de se modifier: il s'agit autant d'une action mécanique que d'une réaction chimique. On peut supposer que le chlorure de sodium favorise par sa pré-

sence actuelle la diffusion de la substance qui lui est associée ou qui est introduite presque en même temps que lui, et, qu'en vertu des lois qui régissent la dialyse et les variations des échanges osmotiques, il contribue à faire disparaître plus rapidement cette toxine de la circulation générale et à l'introduire plus vite dans l'intérieur des cellules. D'autre part, les membranes vivantes ne peuvent être assimilées à des membranes quelconques: les solutions hypertoniques comme les solutions hypotoniques y provoquent de véritables lésions modifiant leur perméabilité et leur vitalité.

Dans d'autres séries d'expériences, nous avons étudié, en variant la minéralisation des milieux, l'action toxique de certains sels métalliques, et en particulier des sels de plomb. Nous nous sommes servis de l'acétate neutre de plomb, à cause de sa grande solubilité et de l'acide organique qui entre dans sa composition et qui n'est pas toxique.

Expérience. — Dans une première série d'expériences, on fait trois lots identiques de cobayes, qui sont soumis pendant une semaine au régime ordinaire. Au bout de ce temps, le lot *A* reçoit une alimentation chlorurée, le lot *B*, une alimentation déchlorurée, comme dans les expériences précédentes, un lot *C* est soumis au régime ordinaire. Les sujets de chacun de ces lots reçoivent, tous les trois jours, en injection sous-cutanée, à la dose de 1 centimètre cube pour 100 grammes de leur poids, les premiers, du sérum à 16 pour 1000, les seconds, de l'eau distillée, les troisièmes, du sérum à 8 pour 1000. En même temps on introduit à chacun sous la peau du flanc, du côté opposé à l'injection précédente, 2 centimètres cubes représentant 0^{gr},02 du sel de plomb indiqué plus haut.

On constate que ce sont les animaux soumis au régime déchloruré qui succombent les premiers au bout d'une quinzaine de jours ; puis, les animaux minéralisés recevant du sérum hypertonique meurent ensuite au bout d'un temps variable, quatre à cinq semaines, dans la plupart de nos observations. Les témoins, recevant de l'eau salée physiologique, succombent en général un peu plus tard.

Ces injections de sels de plomb ne tardent pas à provoquer assez rapidement aux points d'injections des lésions locales ; celles-ci sont particulièrement marquées chez les déchlorurés. Ces faits peuvent d'ailleurs trouver une explication dans l'hypothèse suivante : chez les sujets recevant du chlorure de sodium en solution hypertonique ou isotonique en même temps que la solution de plomb, il se produit une double décomposition : le chlorure de sodium, en présence de l'acétate de plomb, donne du chlorure de plomb insoluble et de l'acétate de sodium soluble ; le premier n'aura qu'une action peu marquée sur les tissus étant donnée sa très faible solubilité dans les liquides de l'organisme ; quant à l'acétate de soude, ces propriétés nocives sont négligeables.

L'examen histologique des organes montre, comme dans les expériences relatives à l'infection, des altérations anatomiques, analogues à celles qui ont été décrites au chapitre premier, et qui sont dues à la concentration variable des milieux. Nous ne reviendrons pas sur leur description (v. p. 79). On note de plus, au niveau du foie, de petites hémorragies au pourtour des veines sus-hépatiques, et, par places, quelques modifications trabéculaires. Du côté du rein, la substance corticale est le siège de suffusions sanguines, particulièrement dans le voisinage de la zone médullaire. Les lésions sont d'ailleurs inégalement réparties : à côté de points parfaitement sains, on en remarque d'autres où les altérations très marquées portent surtout sur les cellules des tubes contournés.

Expérience. — On met deux lots de deux cobayes A et B à la nourriture ordinaire pendant une semaine ; le lot A est ensuite soumis au régime chloruré, et le lot B au régime déchloruré. Les animaux du groupe A reçoivent de plus, tous les deux jours, une injection sous-cutanée d'eau salée à 16 pour 1 000 à la dose de 1 centimètre cube pour 100 grammes du poids de l'animal ; ceux de B de l'eau distillée, dans les mêmes conditions. Enfin, sous la peau du flanc opposé à celui où l'on a fait les premières injections, on introduit à tous les sujets 2 centimètres cubes de la solution d'acétate neutre de plomb, préparée comme dans l'expérience précédente, de telle sorte que 1 centimètre cube contienne 0^{gr},01 de sel de plomb ; ces injections sont pratiquées à la dose de 1 centimètre cube le premier jour, puis de 2 centimètres cubes tous les deux jours. Le sujet qui meurt le premier appartient ici encore au lot des déchlorurés ; il succombe au bout de neuf jours, ayant reçu en tout quatre injections représentant 0^{gr},07. On sacrifie alors les autres sujets des deux lots. La quantité d'acétate de plomb, injectée à chaque groupe, est au total de 0^{gr},14, représentant 0^{gr},198 de Pb métallique. Voyons quelle influence la minéralisation a eue sur l'élimination de ce sel.

Dans ce but, après avoir prélevé les reins, le foie, le cœur et les poumons de ces animaux, nous avons procédé à la recherche du plomb par la méthode de Pouchet (1). On place ces organes dans une capsule de porcelaine assez vaste pour éviter que le boursoufflement de la masse détermine des pertes. On les additionne de 20 pour 100 de leur poids de sulfate acide de potassium chimiquement pur, puis de leur propre poids d'acide azotique fumant. La réaction, très violente au début, demande un léger chauffage pour être achevée. Le mélange noircit et se transforme en charbon. Quand tout l'acide nitrique a été chassé, on laisse refroidir ; la masse charbonneuse est humectée avec quelques gouttes d'acide azotique, et on chauffe légèrement jusqu'à apparition de vapeurs nitreuses. On laisse refroidir, et la masse charbonneuse est alors écrasée avec un

(1) POUCHET. *C. R. Ac. S.*, janvier 1881.

pilon dans la capsule même. On l'épuise à chaud par de l'eau fortement aiguisée d'acide chlorhydrique et on filtre. Le résidu charbonneux est alors additionné du quart de son poids de sulfate acide de potasse et d'un excès d'acide sulfurique concentré pur, de manière à former une bouillie bien fluide qu'on chauffe dans une capsule de porcelaine jusqu'à une température voisine de l'ébullition. Peu à peu, le charbon se détruit et l'on complète la destruction par l'addition de quelques cristaux de nitrate de potasse pur. On obtient finalement un liquide parfaitement transparent, à peine coloré, et qui contient à l'état de sulfate le métal que l'on a à rechercher.

On dissout la masse saline dans de l'eau distillée à chaud ; on neutralise, puis, on acidule légèrement par un peu d'acide azotique, on fait passer dans la liqueur un courant d'hydrogène sulfuré, pendant au moins 12 heures. On filtre le précipité, on le lave avec de l'eau distillée et on reprend le précipité laissé sur le filtre par un peu d'acide azotique à chaud ; on chasse ainsi l'excès d'hydrogène sulfuré, puis l'excès d'acide par l'évaporation au bain-marie. On ajoute trois volumes d'alcool à la solution peu étendue ; on lave le précipité par décantation avec de l'alcool étendu de son volume d'eau, on recueille sur un filtre qu'on dessèche à l'étuve à 100°. Le sulfate de Pb est ensuite calciné dans un creuset en porcelaine, on aura soin de calciner le filtre à part. On arrose les cendres qui contiennent du plomb réduit avec un mélange d'acides sulfurique et nitrique, et on recalcine. On laisse refroidir à l'exsiccateur, on pèse : l'augmentation de poids de la capsule tarée d'avance donne la quantité de plomb : 1 partie de So^4Pb correspond à 0,6832 Pb.

Nous avons ainsi obtenu pour 100 grammes d'organes frais :

Dans une série :

Chez les sujets déchlorurés : 0^{gr},0039 pour 100 Pb.

Chez les sujets chlorurés : 0^{gr},0027 pour 100 Pb.

Dans une seconde série qui avait reçu 0^{gr},16 d'acétate de Pb, correspondant à 0^{gr},0226 Pb, on a trouvé :

Chez les déchlorurés : 0^{gr},0052 pour 100 Pb.

Chez les chlorurés : 0^{gr},0045 pour 100 Pb.

On voit, par ces expériences, que ce sont les sujets soumis à un régime déminéralisé, par conséquent, ceux qui ont perdu le plus de contenu cellulaire, qui ont fixé le plus de plomb dans leurs tissus, et corollairement, que l'élimination semble être favorisée par la minéralisation.

Si dans certains cas, les matières minérales jouent un rôle favorable dans les processus de désintoxication, par contre, leur présence en quantité anormale dans l'économie, par insuffisance d'élimination, peut engendrer des désordres, dont les causes, il est vrai, sont fort complexes, et, tiennent à la rétention, en même temps dans l'organisme, de produits de déchet dont la présence est nuisible. Ainsi, J. Voisin, R. Voisin et L. Krantz (1) ont remarqué, à la suite de série d'accès épileptiques ou de vertiges, que les valeurs indiquant les éliminations urinaires $\left(\text{NaCl}, \frac{\Delta V}{P}, \frac{\delta V}{P} \right)$ étaient accrues. Avant ou pendant ces séries d'accès, les différentes valeurs des substances éliminées sont faibles, indiquant un certain degré de rétention, très net pour NaCl par l'épreuve de la chlorurie alimentaire. D'après ces auteurs (2), la déchloruration produit le plus souvent de bons effets chez les épileptiques : les produits urinaires de désassimilation sont excrétés plus abondamment, et les accès deviennent beaucoup moins nombreux. L'administration de KBr ne doit d'ailleurs pas être cessée

(1) J. VOISIN, R. VOISIN et L. KRANTZ. *C. R. Soc. de biol.*, 10 décembre 1904, p. 557.

(2) J. VOISIN, R. VOISIN et L. KRANTZ. *Soc. méd. des hôp.*, 16 décembre 1904, 1215.

pendant la déchloruration. Cependant cette déminéralisation doit être poursuivie avec ménagement, car elle peut provoquer, particulièrement chez l'adulte, un délire achlorurique d'inanition, avec confusion mentale. Quoiqu'il en soit, à côté des produits de déchet, qui, fabriqués en abondance ou insuffisamment éliminés, en tous cas retenus en trop grande quantité dans l'organisme, sont susceptibles, en lésant les divers appareils, et en particulier la substance nerveuse, d'occasionner des désordres graves, il faut faire une place dans ces influences nocives aux éléments minéraux. Comme l'ont montré les recherches de A. Mayer et S. Lalou (1), la trop grande concentration du sérum sanguin par des solutions salines peut abaisser le point cryoscopique du sérum, sans en changer la viscosité, augmenter ainsi la concentration moléculaire du sang et déterminer des attaques tout à fait nettes d'épilepsie expérimentale.

De plus, d'après Bickel (2), la conductibilité des humeurs varierait suivant la concentration, ce qui permettrait peut-être d'expliquer la genèse des troubles observés en cas de concentration anormale, comme dans l'urémie. En effet, dans certains états pathologiques, tels que les maladies par ralentissement de la nutrition, l'obésité, la goutte, etc., les éliminations toxiques ou autres sont insuffisantes; or, comme nous l'avons vu, il existe entre les matières minérales et les tissus des relations bien déterminées dont la fixité et l'équilibre sont troublés

(1) A. MAYER et S. LALOU. *C. R. Soc. de biol.*, LIV, 452, 19 avril 1902.

(2) BICKEL. *Sem. méd. allem.*, juillet 1902.

dans ces processus morbides ; il en résulte une accumulation des éléments minéraux, en même temps qu'une activité plus grande des micro-organismes et partant une élaboration plus considérable de produits nocifs, en définitive, un affaiblissement du terrain.

Nous avons étudié le rôle des matières minérales dans leurs rapports avec l'intoxication. Nous avons vu que, non seulement parfois toxiques en elles-mêmes, elles pouvaient aussi favoriser dans certaines conditions l'action des produits nocifs introduits dans l'organisme, ou incomplètement éliminés. Cependant ce rôle semble plus complexe, si on envisage leur influence, non plus sur les toxines, mais sur les éléments antitoxiques. En dehors du pouvoir protecteur exercé dans l'économie par les leucocytes ou les cellules glandulaires de l'estomac, de l'intestin, du pancréas, par exemple, qui modifient les produits alcaloïdiques ou les dérivés cellulaires, la fonction antitoxique est surtout exercée par le foie ; suivant le degré de minéralisation, on verra celle-ci varier.

Expérience. — On injecte dans la circulation générale, non pas par les veines de l'oreille, d'où elles arrivent par le cœur droit, la petite circulation et le cœur gauche, rapidement au bulbe, mais à l'origine du système porte, sur lequel la glande hépatique est interposée, une solution de sulfate de strychnine dont on fait varier la concentration moléculaire (eau distillée, eau salée avec 16 pour 1000 ou 20 pour 1000 NaCl).

Les résultats obtenus sont significatifs, comme le montrent les quelques exemples suivants. (Nous nous sommes servis de deux solutions de sulfate de strychnine, l'une dans l'eau distillée, l'autre dans l'eau salée à 16 pour 1000, et telles que 1 centimètre cube représente 0^{gr},002 de sulfate de strychnine.)

QUANTITÉ DE SULFATE DE STRYCHNINE INJECTÉE	EAU DISTILLÉE		NaCl 16 ‰	
	PRIS	MORT	PRIS	MORT
(a) 0 ^{gr} ,004. 2 ^{cc} Excip.	4'	12'	2'	10'
(b) 0 ^{gr} ,002. 2 ^{cc} . . .	8'	9'	3'	13'35"
(c) 0 ^{gr} ,0015. 4 ^{cc} . . .	9'	survit.	5'	57'
(d) 0 ^{gr} ,001. 4 ^{cc} . . .	45'	survit.	(NaCl 25 ‰) 4'	14'

Les effets obtenus dépendent sans doute de la quantité de strychnine introduite, comme le montrent les injections pratiquées avec l'eau distillée, mais la concentration de l'excipient est d'autre part un facteur très important, ainsi que le prouve l'expérience (d); en effet avec 0^{gr},001 de sulfate de strychnine dans 4 centimètres cubes d'eau distillée, le sujet en expérience, pris au bout de 45 minutes, survit, et avec la même quantité dans 4 centimètres cubes d'eau salée à 25 pour 1 000, l'animal est pris au bout de 4 minutes, c'est-à-dire plus vite que le sujet correspondant de l'expérience (c) qui a reçu 0^{gr},0015, c'est-à-dire une quantité plus grande de strychnine, dans le même volume (4 centimètres cubes) d'eau salée à 16 pour 1 000.

On voit par cette expérience que, suivant la concentration moléculaire, c'est-à-dire suivant le taux de la minéralisation, la fonction antitoxique du foie présente des variations. On peut supposer que, sous l'influence de la concentration du liquide dans lequel la strychnine est en solution, il se produit, au niveau de la cellule hépatique, des phénomènes osmotiques et électrolytiques entraînant un affaiblissement de la vitalité de la cellule, par conséquent de sa résistance et de son pouvoir antitoxique. La pénétration du poison peut être encore favorisée par les courants qui se forment entre la cellule et les plasmas environnants, en vertu des lois qui régissent la dialyse ;

l'apparition au sein des molécules protoplasmiques de mouvements électrolytiques, de vibrations accrues par la présence de la strychnine contribuent peut-être à disloquer cette cellule.

Étant donnée la complexité des facteurs qui interviennent dans les phénomènes observés, relativement au rôle de la minéralisation dans les processus infectieux et toxiques, il était intéressant d'étudier l'influence de l'ionisation, des modifications électrolytiques. Nous avons eu, dans ce but, recours à la méthode *de la conductivité électrique*. Les solutions contenant des ions étant les seules à conduire l'électricité, grâce à cette méthode, on néglige, dans le milieu à étudier, les colloïdes et tout ce qui n'est pas électrolyte, c'est-à-dire ne s'ionise pas.

Dans une première série d'expériences, on prend trois lots de cobayes qu'on soumet pendant neuf jours aux régimes minéralisé, ordinaire et déminéralisé. Ces cobayes reçoivent de plus sous la peau, à trois reprises différentes (1^{er}, 4^e et 7^e jour), et dans la proportion de 1 centimètre cube pour 100 grammes de leur poids, les premiers, du sérum à 20 pour 1000, les seconds de l'eau salée à 8 pour 1000 et les troisièmes, de l'eau distillée. Le 9^e jour, on saigne ces cobayes : on réunit le sang de deux animaux de chaque groupe pour chaque expérience. On laisse le sérum se séparer pendant 24 heures.

Pour mesurer la conductivité électrique, on prélève 5 centimètres cubes du sérum à examiner, on les introduit dans un vase d'Ostwald, dans lequel plongent deux électrodes de platine de 1 centimètre carré de surface et distantes de 0^m,01. Le tout est maintenu à une tempéra-

ture constante de 25°, au moyen d'un thermostat. La méthode employée pour déterminer la résistance des solutions est celle de Kohlrausch; elle est basée sur l'emploi du pont de Wheaston, dont l'une des branches contient une résistance connue et l'autre la résistance à mesurer; pour réduire au minimum les effets d'électrolyse et de polarisation, on fait passer à travers la solution le courant alternatif produit par une petite bobine donnant de 200 à 500 oscillations par seconde. Comme appareil de zéro, on emploie un téléphone.

Voici les résultats obtenus pour cette première série d'expériences :

Cobayes ayant reçu à diverses reprises du sérum à 20 p. 1 000	— R = 27 ohms,5
—	8 p. 1 000 — R = 26 ohms,5
— H ² distillée	R = 26 ohms,6

Dans une deuxième série d'expériences, on répète les mêmes recherches avec du sérum de cobayes ayant reçu en une seule injection, dix minutes avant la saignée, les uns 15 centimètres cubes de sérum à 20 pour 1 000, d'autres 15 centimètres cubes d'eau salée physiologique à 8 pour 1 000, les autres enfin 15 centimètres cubes d'eau distillée.

La mesure de la conductivité électrique, étudiée comme précédemment, donne, en résistances, les résultats suivants :

Animaux ayant reçu 15 ^{cc} de sérum à 20 p. 1 000	— R = 25 ohms,55
— 15 de sérum à 8 p. 1 000	— R = 27 ohms,9
— 15 d'eau distillée	— R = 28 ohms,96

D'après ces diverses expériences et en tenant compte

des erreurs inhérentes au procédé employé, qui, étant données les difficultés de la méthode, ne permet qu'une approximation relative dans les chiffres trouvés, on peut poser les conclusions suivantes :

Chez les sujets soumis pendant un certain temps à un régime hyperminéralisé ou déminéralisé, la conductivité électrique, comparée à celle d'animaux normaux, ne paraît pas sensiblement modifiée ; la constance des résultats obtenus semble indiquer que, chez ces sujets, le mécanisme régulateur de la teneur en matières minérales continue à se faire, dans certaines limites, normalement, alors que l'examen histologique révèle déjà des lésions cellulaires appréciables.

Chez les animaux injectés dix minutes avant la saignée avec des solutions de concentration variable, l'examen de la résistivité électrique montre que l'équilibre des milieux cellulaires, rompu par les injections hypo et hypertoniques, n'est pas rétabli au bout de 10 minutes, et c'est le sérum des sujets ayant reçu la solution à 20 pour 1000 qui présente le moins de résistance électrique, phénomènes qui expliquent peut-être la diffusibilité plus facile des éléments toxiques et infectieux chez ces sujets, alors que les examens histologiques montrant des lésions cellulaires, du moins appréciables, n'ont pas encore eu le temps de se produire.

En résumé, de l'ensemble de ces expériences, il résulte que les matières minérales ont, dans les processus infectieux et toxiques, une influence très variable. Administrées en minime quantité, elles contribuent, comme nous l'avons vu, par un mécanisme complexe, à aug-

menter la résistance de l'organisme ; introduites dans l'économie en quantité excessive, leur action est défavorable. Cette action nocive s'exerce suivant deux modes distincts, qui sont fonction non seulement de la quantité, mais surtout de la durée et du moment de la pénétration. Lorsque l'organisme est soumis d'une façon systématique, pendant longtemps, à une hyperminéralisation constante, les éléments cellulaires, et particulièrement le noyau, véritablement surmenés par les influences électrolytiques, osmotiques, excitatrices, exercées par ces produits minéraux, ne tardent pas à être altérés et à présenter des modifications très nettes, précédemment décrites. Néanmoins, même en présence de pareils faits, il semble que le mécanisme régulateur de la minéralisation dans l'organisme reste relativement intact, puisque, comme le révèle la méthode de la conductivité électrique, la résistivité, étudiée dans ces cas comparativement avec des témoins normaux, ne présente pas de modifications appréciables. Ici, par conséquent, les lésions anatomiques paraissent primer les troubles fonctionnels qu'une minéralisation excessive aurait pu engendrer dans les échanges entre la cellule et les plasmas environnants : l'infection et l'intoxication agissent sur l'élément anatomique parce qu'il est lésé ; et cet élément anatomique est lésé par un surmenage fonctionnel occasionné par les matières minérales elles-mêmes.

Il n'en est pas de même si l'on considère ce qui se passe, lorsqu'on introduit en une fois dans l'organisme, les éléments minéraux, quelques minutes avant de réaliser expérimentalement l'infection ou surtout l'intoxi-

cation. Dans ce cas, les lésions cellulaires, sous des influences électrolytiques, osmotiques ou autres, n'ont pas eu le temps de se produire ; on se trouve en présence, pensons-nous, d'une exagération fonctionnelle, dynamique, grâce à laquelle la cellule, anormalement excitée, mais non lésée anatomiquement, — autant du moins que nous pouvons l'apprécier avec les moyens d'investigation qui sont à notre disposition, — est plus apte à être impressionnée par les éléments infectieux ou toxiques. Dans ces cas, la conductivité électrique montre les variations de l'équilibre des milieux, ce qui n'a rien de surprenant, si l'on songe aux modifications survenues dans la constitution physico-chimique du sérum sanguin, sous l'influence de ces injections de concentration différente.

En somme, l'action nocive ou défavorable, exercée par les substances minérales, se fait suivant deux modalités distinctes : soit, d'une façon indirecte, en altérant organiquement la cellule, en la touchant dans sa propre structure, soit plus directement, en troublant le fonctionnement de cette cellule, sans la léser anatomiquement, du moins d'une façon appréciable. Dans les deux cas, elles contribuent à affaiblir l'organe ; elles diminuent par conséquent la résistance de l'économie contre les processus infectieux ou toxiques. Tous ces faits ont une grande importance, si l'on songe à l'usage immodéré qui, pendant un certain temps, a été fait des injections de sérum dit physiologique. Dans l'éclampsie, dans les crises d'urémie, le procédé des lavages a régné en maître.

Nous avons depuis fort longtemps (1) maintes fois observé avec M. Charrin que la concentration moléculaire du sérum sanguin des éclamptiques était relativement élevée, le Δ , sensiblement abaissé. Ainsi, le lavage du sang, chez de pareilles malades n'apparaît pas comme une méthode favorable ; tout au moins, conviendrait-il préalablement de connaître le degré de tonicité du sérum sanguin, et d'employer, selon les cas, des solutions hypotoniques à la solution physiologique normale, les effets obtenus étant souvent en rapport intime avec le titre de la solution. D'après les recherches de nombreux auteurs, A. Gautier, Stassano, etc., on sait que certains produits minéraux, comme l'arsenic, le mercure, peuvent se fixer sur les cellules vivantes, leucocytaires ou autres ; de même, certains produits, diastases, alcaloïdes, se soudent aux cellules ; sous l'influence des solutions minérales, par suite des phénomènes physico-chimiques complexes, étudiés précédemment, des substances utiles aux échanges, incomplètement fixées, peuvent être éliminées, ou des substances nuisibles diffusées.

D'autre part, l'activité défensive des leucocytes paraît devoir être singulièrement atténuée, si l'on en juge par l'expérience suivante : si on place sous la peau de l'oreille de lapins des tubes capillaires fermés à une extrémité et remplis d'une solution salée concentrée (à 20 pour 1000) on remarque que celle-ci repousse les leucocytes alors

(1) Travail du lab. de path. gén. et comp. du Collège de France. — Obs. inédites.

que les solutions salées physiologiques possèdent au contraire des propriétés chimio-taxiques positives.

En somme, les phénomènes biologiques normaux et pathologiques, provoqués par la présence des matières minérales, sont liés à deux facteurs principaux; la qualité et surtout la quantité de ces éléments, ce dernier facteur étant étroitement uni à leur durée d'action. Suivant la quantité d'un élément utilisé, on obtient les résultats les plus opposés. Avec la même toxine, on peut avoir de l'hypothermie ou de l'hyperthermie, selon qu'on l'injecte à des doses plus ou moins grandes, par la veine ou sous la peau; l'alcool, en faible proportion, est un excitant, alors qu'à des doses un peu élevées, il assomme l'organisme; de même, l'oxygène, indispensable, est capable, en trop grande quantité, de déterminer des accidents graves du côté du système nerveux; la plante qui aime par-dessus tout la lumière peut, comme l'a montré M. Bonnier, être troublée dans son développement par un excès de celle-ci. Les matières minérales n'échappent pas à ces lois générales; nous l'avons suffisamment montré au cours de ce travail pour ne pas y revenir ici. Nous insisterons seulement sur ce fait qu'à doses très minimes, elles entraînent des modifications du milieu, réagissant nécessairement sur les éléments anatomiques qui doivent y trouver les substances nécessaires à l'entretien de la vie; et ainsi, elles exercent une influence indéniable sur les réactions chimiques les plus élémentaires de la nutrition. En quantité très petite, leur action peut être comparée à celle des toxines qui

provoquent au niveau de la cellule qu'elles impressionnent progressivement la formation d'anticorps. On peut dire que la cellule conserve le souvenir des matières minérales, comme elle garde la mémoire de la toxine : ce souvenir, longtemps entretenu, fortifie sa résistance contre les processus infectieux ou toxiques qui sont au contraire favorisés en cas d'impression brusque et simultanée des éléments cellulaires par les produits minéraux. Ainsi, en des proportions à peine appréciables, par leurs propriétés catalytiques, diastasiques, électrolytiques, on peut expliquer l'action si efficace de certaines eaux minérales dont l'analyse est souvent incapable d'expliquer l'activité, action qui peut être rapprochée de ces énergies de croissance décrites par Springer et Adrian (1) et exercées sur l'économie par les extraits de certaines céréales, grâce aux éléments minéraux qu'ils contiennent.

Ainsi, les enseignements de la physico-chimie appliquée à la biologie cellulaire nous permettent de conclure avec A. Robin (2) que les substances minérales, à l'état de division extrême, sont capables d'actions physiologiques considérables et nullement proportionnelles à la quantité d'élément employé, et méritent en conséquence d'être considérées, dans certaines conditions, comme des agents thérapeutiques de premier ordre.

Nous terminerons cette étude en disant que l'import-

(1) ADRIAN. *Bull. de la Soc. de thérapeutique*, novembre et décembre 1903.

(2) A. ROBIN. *Bull. gén. de thérapeutique*, 15 décembre 1904.

tance des substances minérales ressort des idées mêmes que l'on possède actuellement sur la constitution de la matière. Elles sont la base des découvertes récentes relatives aux forces qui maintiennent les édifices matériels : la dissociation électrolytique de l'atome, l'existence des rayons cathodiques, des rayons X, des corps radio-actifs comme le radium, l'uranium, de la radio-activité d'une façon générale, propriété étendue à la matière, et peut-être due à l'action de présence des éléments minéraux sous des formes complexes (solutions salines, état colloïdal, etc.).

CONCLUSIONS

I. — Les matières minérales entrent dans la constitution chimique de tous les tissus des végétaux ou des animaux. Leur présence est intimement liée à la biologie cellulaire.

II. — L'action des matières minérales en biologie se manifeste suivant des processus complexes, physico-chimiques, chimiques et physiques. En dehors de leur rôle comme élément de soutien, elles agissent à la façon des diastases, comme des oxydases ou des réductases ; les modifications entraînées au sein de la cellule par leur seule présence permettent de les considérer comme de puissants agents de catalyse.

Grâce à la dissociation facile de leur molécule, elles présentent des propriétés électrolytiques qui offrent un intérêt particulier dans l'étude des colloïdes.

Ces caractères, joints à leur grande solubilité, aux phénomènes de dédoublement et de neutralisation entraînés par leur dislocation moléculaire, à leurs propriétés radio-actives probables, expliquent les courants osmotiques, et en général, l'excitation cellulaire provoquée par leur présence.

III. — Indispensables à la vie suivant des qualités et dans des proportions bien déterminées, leur absence ou leur trop grande abondance, en modifiant la constitution chimique de la cellule, affaiblissent le terrain et peuvent occasionner des désordres graves.

IV. — En proportion moyenne, en général très minime, et dans des conditions bien déterminées, elles exercent une action favorable ; elles augmentent le pouvoir bactéricide des humeurs et la résistance de l'organisme.

Leur absence, mais surtout leur trop grande abondance, facilitent singulièrement les processus infectieux et toxiques. Dans la genèse de ces processus morbides, le rôle nocif des substances minérales paraît être assez indirect : elles agissent par les lésions cellulaires qu'elles entraînent, et en affaiblissant le terrain, leur action de diffusion sur les germes ou les produits toxiques est peut-être moins manifeste ; l'étude de la conductivité électrique montre en effet que la concentration moléculaire du sérum, malgré les variations de la minéralisation, reste à peu près constante ; l'examen histologique des tissus, par contre, révèle les altérations parfois profondes dont ils sont le siège.

V. — De toutes ces considérations, il résulte que les matières minérales, en très minime quantité, susceptibles d'accélérer les échanges, interviennent dans les maladies de la nutrition et spécialement dans les troubles bradytrophiques.

En second lieu, leur influence sur l'élimination, la

diurèse, la diffusion des différentes substances, permet à ces matières d'influencer les intoxications d'origine externe ou interne.

En troisième lieu, pour ces mêmes raisons, les infections, qui ne sont en somme que des empoisonnements d'origine microbienne, subissent aussi ces influences.

En quatrième lieu, les expériences si démonstratives, relatives au rôle de la minéralisation dans l'excitabilité du névraxe, établissent que de tels principes ne sont pas étrangers aux réactions nerveuses.

En cinquième lieu, en révélant une série d'altérations cellulaires, survenues sous l'influence des oscillations de la teneur en substances minérales, nous avons montré que les tares tissulaires, et partant, les affections viscérales dépendent aussi des matières minérales.

Vu :

Le président de la thèse,
DIEULAFOY.

Vu :

Le doyen,
DEBOVE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le vice-recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.	7

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER. — Considérations générales sur le rôle des éléments minéraux en biologie.	9
CHAPITRE II. — Études sur les divers modes d'action des éléments minéraux à l'état normal.	19
§ 1. — Propriétés physico-chimiques. Action catalytique.	19
Propriétés radio-actives, et électrolytiques.	29
§ 2. — Matières minérales et colloïdes.	41
§ 3. — Phénomènes de dédoublement, neutralisation, saturation, solubilité, etc.	47
§ 4. — Phénomènes d'excitation cellulaire (assimilation, désassimilation, etc.).. . . .	52
§ 5. — Les phénomènes osmotiques. Influences morphologiques.	59
CHAPITRE III. — Considérations physiologiques sur la régulation de la concentration des milieux de l'organisme en éléments minéraux.	62
§ 1. — Régulation à l'état physiologique.	62
§ 2. — Influences pathologiques.	66

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DES VARIATIONS DE LA MINÉRALISATION.

CHAPITRE PREMIER. — Troubles consécutifs aux variations de la minéralisation à l'état normal.. . . .	76
CHAPITRE II. — Rôle de la minéralisation dans l'infection	86
CHAPITRE. III — Rôle de la minéralisation dans l'intoxication.	104
CONCLUSIONS.	131

